MADELENA I. DRÃGAN

BOLI INFECȚIOASE

PENTRU STUDENȚII FACULTÃȚILOR DE STOMATOLOGIE

1998

UNIVERSITATEA DE MEDICINÃ ŞI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREŞTI
FACULTATEA DE STOMATOLOGIE
CATEDRA DE BOLI INFECȚIOASE III

BOLI INFECȚIOASE

PENTRU STUDENȚII FACULTÃȚILOR DE STOMATOLOGIE

Sub redacția Conf. dr. Madelena I. Drăgan

EDITURA DIDACTICÃ ŞI PEDAGOGICÃ, R.A. BUCUREŞTI

ISBN 973-30-5575-1

Redactor : **Dr. Bianca Vasilescu**

Tehnoredactor : Anca Peța

Coperta : Elena Drăgulei - Dumitru

Autori:

Coordonator dr. MADELENA I. DRĂGAN conferențiar universitar, doctor în Științe medicale, medic primar - Şeful Catedrei de Boli Infecțioase III, Facultatea de Stomatologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Colentina"

Dr. VICTORIA ARAMĂ asistent universitar, doctorand, medic primar, Catedra de Boli Infecțioase I, Facultatea de Medicină Generală, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Colentina"

Dr. SORIN ARAMĂ Şef de lucrări, doctorand, medic specialist de medicină internă, Catedra de Fiziopatologie, Facultatea de Stomatologie

Dr. DOINA RANGA asistent universitar, medic primar, Catedra de Boli Infecțioase II, Facultatea de Medicină Generală, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Colentina"

Dr. ANA MARIA TUDOR asistent universitar, medic rezident anul V, Catedra de Boli Infecțioase III, Facultatea de Stomatologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Colentina"

"Les maladies ne se ressemblent pas entre elles, même celles qui sont de la même espèce. Il n'y apas plus deux maladies semblables dans la nature, qu'il n'y a deux feuilles de plantes exactement pareilles".

Par le baron ce CORVISART, medecin de Napoleon Bonaparte.

PREFAȚĂ

Bolile infecțioase constituie o preocupare permanentă pentru **OMS** la sfârşitul mileniului al doilea, prin **emergența** celor noi şi **reemergența** celor considerate "dispărute".

Identificarea unor boli infecțioase noi: infecția cu VIH (HIV) Şi SIDA, boala Lyme, hepatite acute virale C, D, E, G, campylobacterioza, legionelloza, boala Kawasaki, boreliozelle, sindromul şocului toxic stafilococicşi streptococic, sindromul Reye, infecțiile cu germeni anaerobi în stomatologie,etc., a adus cu sine **schimbări de concepții** etiopatogenice şi terapeutice.

Progresele remarcabile înregistrate în virusologie, bacteriologie, parazitologie, imunologie, biologie celulară, inginerie genetică **restructurează studiul** bolilor infecțioase, prin aprofundarea şi diversificare, cu obligația permanentă de reactualizare.

Terapia bolilor infecțioase s-a îmbogățit considerabil printr-o reală explozie de antibiotice noi, antivirale, antiparazitare, produse biologice, transplant de organe, în continuare reevaluare, care obligă la **alinierea în actualitate** şi un triaj sistematic pentru procesul de învățământ medical şi practica medicală cotidiană.

Redactarea cursului universitar de boli infecțioase are ca scop să ofere studenților anului IV al Facultății de Stomatologie, cunoştințe la zi în domeniul infecțiilor, într-o formulă cât mai logică, sintetică şi accesibilă. Preocuparea autorilor s-a centrat pe **înțelegerea procesului** infecțios, **a principiilor** de diagnostic raționament clinic, tratament şi a evaluării **riscului infecțiilor** în practica medicală. Problemele tratate sunt cuprinse în programa analitică a studentilor, dar sunt utile şi medicilor rezidenți de stomatologie, boli infecțioase, pediatrie, medicina generală ca şi medicilor de familie.

Riscul infecțiilor este permanent, iar profilaxia infecțiilorconstituie o îndatorire de zi cu zi a fiecărui medic.

În practica stomatologică, ca şi în alte domenii medicale **profilaxia** este o piatră fundamentală, cu multiple fațete privind infecțiile nosocomiale, iatrogene, dar şi riscurile profesionale mari, aşa cum au fost evaluate de OMS, ca **patologie "de inoculare"**: hepatitele acute virale, şi infecția cu VIH (HIV).

Patologia cavității orale se înscrie într-un obiect de studiu foarte actual pentru stomatologi, de la studenții din anul IV, la examenul de licență, medicii stagiari, concursul de rezidențiat, medicii rezidenți şi în continuare pentru medicii specialişti ca şi pentru medicii de familie.

Un capitol aparte este consacrat **infecțiilor cavității orale**, în special: stomatite, parotidite şi infecții odontogene.

Infecțiile cu germeni **anaerobi** s-au impus definitiv în **stomatologie**, iar terapia **anaerobicidă** a devenit obligatorie în practica cotidiană. Concepții moderne privesc **infecții "problemă"** ale profesioniştilor în medicină: infecțiile stafilococice, streptococice, herpetice, hepatitele acute virale, tetanosul, infecțiile plăgilor, nosocomiale şi de ultimă oră: infecțiile cu **germeni oportunişti** la **gazde imunocompromise** (granulopedic, infecția cu VIH (HIV)/SIDA.

Patologia iatrogenă postantibioticoterapie, dar şi atitudinea megativistă în prescrierea antibioticelor aosolut necesare în infecții, obligă la **studiul tratamentului antimicrobian** în orice domeniu de activitate medicală, pentru utilizarea rațională şi eficientă a acestui arsenal terapeutic remarcabil.

Mulțumesc colaboratorilor mei pentru entuziasmul cu care au participat la această încercare de a oferi studenților un curs universitar util în studiul bolilor infecțioase.

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

CUPRINS

1. ASPECTE GENERALE ALE BOLILOR INFECȚIOASE

1.1. INTRODUCERE – BOLILE INFECȚIOASE EMERGENTE ŞI REEMERGENTE ÎN PRAGUL MILENIULUI TREI

Conf.dr. Madelena I. Drăgan

Descoperirea VIH (HIV) în 1980, cu o suită de germeni oportunişti responsabili de o mare varietate de entități nosologice, asociată cu un evantai de factori naturali, ecologici, socio-economici, o tehnologie nouă bazată pe biologia moleculară şi o rețea de control a bolilor transmisibile (CDC, Atlanta, SUA) a readus bolile infecțioase în prim plan.

Concepții etiopatogenice noi ale procesului infecțios au apărut prin descoperirile noilor agenți patogeni:

• **virusuri:** HTLV-I, HTLV-II, HIV-1, HIV-2, VHC, VHE, VHS-6; v. oncogene (VEB, CMV, VHB, VHC, VHG),

• **bacterii** H. pylori, Chlamidia pneumoniae, Afipia felis, Rochalimaea henslae, Ehrlichia chaffeensis, Tropheryma whippelii;

• **microsporidii** - protozoare primitive;

• **prioni** (implicații în boala Creutzfeld-Jacob, Kuru, scrapie, encefalopatie spongiformă bovină) **(Tabel 1).**

Eradicarea variolei pe glob printr-un program mondial a adus o stare de euforie nejustificată **(8 martie 1980)**. Raportul **OMS** (1996) anunță **"criza globală a bolilor infecțioase"**, nici o țără nefiind exceptată, prin revenirea în forță a unor boli controlate (difteria), apariția unor boli cunoscute în teritorii indemne şi apariția unor boli noi .

Factorii implicați în acest tablou morbid sunt:

- modificări ecologice în ecosisteme (hantavirusuri, febre hemoragice);

- explozia demografică - BTS (boli cu transmitere sexuală), pandemia: infecția cu VIH (HIV)/SIDA;

- schimburi internaționale intense-malarie (țânțari), i. cu hantavirusuri (rozătoare), holeră (America de Sud); v. cholerae 0139;

- contaminarea produselor alimentare: E. coli 0157 H7 (SHU), encefalopatia bovină spongiformă;

- VHB, C, D, G (transfuzii de sânge);

- medicamente imunosupresoare- infecții oportuniste;

- antimicrobiene cu presiune selectivă - selecția de şuse rezistente;

- mutații frecvente la virusuri ARN;

- degradarea sistemelor de sănătate-reducerea programelor de prevenire, slăbirea rețelei de supraveghere şi de intervenții, sanitație deficitară, măsuri insuficiente de control al vectorilor;

- agenți antropozoonotici noi sau reveniți în actualitate.

TABEL 1.1 Boli infecțioase emergente			
Anul	**Agentul**	**Tipul**	**Boala produsă la om**
1973	Rotavirus	Virus	Diaree infantilă
1975	Parvovirus B 19	Virus	Aplazia acută în anemia hemolitică cronică
1976	Cryptosporidium parvum	Parazit	Diaree acută şi cronică
1977	Virusul Ebola	Virus	Febră hemoragică Ebola
1977	Legionella Pneumophila	Bacterie	Legioneloza
1977	Virus Hantaan	Virus	Febră hemoragică cu sindrom renal (FHSR)
1977	Campylobacter Jejuni	Bacterie	Patogen enteric prezent în lumea întreagă
1980	Virus limphotrop pentru celulele umane T tip 1 (HTLV)	Virus	Leucemie/limfom cu celule T
1981	Suşe toxigene de stafilococ auriu	Bacterie	Sindrom de şoc toxic
1982	Escherichia coli 0157: H7	Bacterie	Colite hemoragice; Sindrom uremic hemolitic
1982	HTLV-2	Virus	Leucemia cu celule păroase
1982	Borrelia Burgdorferi	Bacterie	Boala Lyme
1983	Virusul imunodeficienței umane (HIV)	Virus	Sindromul de imunodeficiență umană (SIDA)
1983	Helicobacter pilory	Bacterie	Ulcer peptic
1985	Enterocytozoon bienensi	Parazit	Diaree persistentă
1986	Cyclospora Cayotanensis	Parazit	Diaree persistentă
1986	Agentul Encefalitei spongiforme bovine	Agent neclasic	Encefalita spongiformă bovină
1988	Virusul Herpes uman tip 6 (HHV-6)	Virus	Exantem subit
1988	Virusul hepatitei E	Virus	Hepatită cu transmitere digestivă
1989	Ehrlichia Chaffeensis	Bacterie	Ehrlichoza umană
1989	Virusul hepatitei C	Virus	Hepatită cu transmitere parenterală
1991	Virusul Guanarite	Virus	Febră hemoragică de Venezuela
1991	Encephalitozoon hellmen	Parazit	Conjunctivită, parazitoză generalizată
1991	Specie nouă de babesia	Parazit	Babesioza atipică
1992	Bartonella henslae	Bacterie	Boala zgârieturilor de pisică, angiomatoză bacilară
1993	Virusul Sin Nombre	Virus	Sindromul pulmonar hantaviral
1993	Encephalitozoon cuniculi	Parazit	Parazitoză generalizată
1994	Virusul Sabia	Virus	Febră hemoragică Braziliană
1995	Virusul herpes uman tip B	Virus	Asociat cu Sarcomul Kaposi la bolnavii cu SIDA

"Lupta împotriva bolilor infecțioase se apropie de sfârşit" a fost un slogan care costă în prezent milioane de vieți, aşa după cum reiese din raportul OMS (1996) prezentat de Dr. Hiroshi Nakajima (subiect reluat cu ocazia Zilei mondiale a sănătății în anul 1997, având ca slogan, **"Bolile infecțioase: alertă mondială, ripostă mondială"**).

- **În ultimele decenii s-au descris boli infecțioase noi denumite boli emergente; (Tabel 1.1)**

- **Boli infecțioase cu evoluție locală s-au extins în ultimii ani la teritorii considerate la adăpost** (holera, febra galbenă): **boli reemergente**; **(Tabel 1.2).**

- **S-a extins rezistența germenilor la antibiotice şi chimioterapice;** "dinamica apariției rezistenței depăşeşte pe aceea a descoperirii de noi preparate active";

- **Infecțiile nosocomiale s-au amplificat**, îndeosebi în departamentele de terapie intensivă;

- **Bolile infecțioase persistă, evoluează şi prin potențialul lor de diseminare în lume, amenință** (hepatitele virale, bolile transmise sexual - indeosebi infecția cu HIV/SIDA, malaria, tuberculoza, denga hemoragică) **şi se răspândesc atât în țările sărace cât şi în cele bogate**;

TABEL 1.2 Boli infecțioase reemergente	
1. Boala diareică acută infecțioasă (virală, bacteriană, parazitară)	4 miliarde episoade clinice anual
2. Tuberculoza	8,9 milioane cazuri noi şi un rezervor (infectați) de cca1,9 miliarde
3. Viermi intestinali	1,4 miliarde de infectați
4. Malaria	500 cazuri noi anual
5. Hepatite virale	350 milioane purtători cronici de VHB şi 100 milioane de VHC
6. Infecțiile tractului respirator inferior	350 milioane de episoade anual
7. Boli cu transmitere sexuală	330 milioane cazuri noi (1995)
8. Rujeola	42 milioane cazuri anual
9. Tusea convulsivă	40 milioane cazuri anual
10. Meningita cerebrospinală epidemică (meningococică)	350.000 cazuri noi anual

- **Bolile infecțioase reprezintă principala cauză de deces în anul 1995, (Tabel 1.3).**

TABEL 1.3 Decese prin 10 boli infecțioase cel mai frecvent întâlnite pe glob (1995)	
Boli infecțioase	**Decese**
1. Infecțiile tractului respirator inferior	4,4 milioane
2. Boala diareică acută infecțioasă (inclusiv holera, febra tifoidă, dizenteria)	3,1 milioane
3. Tuberculoza	3,1 milioane
4. Malaria	2,1 milioane

5.	Hepatita virală cu VHB	peste 1,1 milioane
6.	Infecția cu HIV/SIDA	peste 1 milion
7.	Rujeola	peste 1 milion
8.	Tetanosul neonatorum	
9.	Tusea convulsivă	355.000
10.	Viermi intestinali	155.000

- **Evoluțiile socio-economice, demografice constituie factori determinanți ai dinamicii morbidității şi mortalității prin boli infecțioase.**

- **Creşterea demografică** mondială asociată cu urbanizarea excesivă, creează aglomerări de populație şi **deteriorarea condițiilor de igienă** în unele țări; **migrațiile şi conflictele regionale** se adaugă la crearea condițiilor propice pentru dezvoltarea epidemiilor.

- **Asocierea factorilor specifici bolilor infecțioase cu evoluțiile socio-economice şi demografice actuale influențează negativ realizarea programelor de sănătate menite să conducă la limitarea sau eradicarea unora dintre bolile infecțioase;**

- Raportul OMS prezintă obiectivele prioritare menite **să amelioreze indicii de morbiditate şi mortalitate în bolile infecțioase**, **(Tabel 4).**

Supravegherea epidemiologică pe plan național şi internațional, cu raportare periodică şi instituirea măsurilor eficace de combatere şi prevenire a bolilor infecțioase sunt încă deficitare (holeră, gripă, i. cu HIV/SIDA). Probleme epidemiologice ridică în continuare: epidemiile hidrice (holera, hepatita cu VHE), toxiinfecțiile alimentare, infecțiile nosocomiale cu germeni rezistenți la antibiotice.

Boli fără frontere administrative, ridică probleme internaționale de rezolvare, limitare şi control, cu costuri ce nu pot fi ignorate.

TABEL 1.4 Boli programate pentru eradicarea şi eliminare

	Prevalență estimativă - 1995	Obiectivul pentru anul 2000
Dracunculoza	122	Eradicare
Poliomielita	82	Eradicare
Lepra	1.833	Eliminare
Tetanos neonatal	10.000 (1995)	Eliminare
Boala Chagas	18.000	Eliminare
Tulburări de carență de iod	655.000 (1993)	Eliminare

PATOLOGIA - se află sub semnul **reemergenței bolilor infecțioase** pe plan mondial, constituind o preocupare peemanentă pentru OMS, în evaluarea strategiei pentru combaterea lor **în pragul mileniului trei**.

Rujeola, în pofida existentei unui vaccin eficace, continuă să producă 1 milion de decese anual, aşa cum reiese din datele celor 2 epidemii recente din Burkina Faso.

Bolile diareice acute constituie o problemă majoră de pediatrie, fiind răspunzătoare de 3 milioane decese la copii mici, iar holera cunoaşte o difuziune mondială, cu aparitia unei tulpini noi (0 139) în anul 1992, în India. Virusul imunodeficienței umane (VIH) va infecta 24 milioane de adulti, din care vor deceda 4 milioane.

Transmiterea **materno-fetală** a unor infecții ca: i. herpetice, : rubeola, citomegalia, listerioza, infecția cu VIH (HIV), infecția cu virusuri hepatitice B, C, D, G, ca şi transmiterea infecțiilor virale prin **transplantul de organe** (VHB, virusuri herpetice, VIH (HIV) constituie un obiectiv prioritar al OMS.

Dacă vaccinarea şi terapia antiinfecțioasă de utilizare largă a permis reculul şi stabilizarea anumitor boli infecțioase, accesibilitatea la îngrijirile medicale este foarte diferită de la o țară la alta şi chiar în cuprinsul aceleiaşi țări.

În acelaşi context se pune problema **calității medicamentelor** şi **vaccinurilor** puse la dispoziția populației, ca distribuirea vaccinurilor false antimeningococice în epidemia de meningite cu meningococ din Niger, în 1996, ca şi calitatea medicamentelor vândute în Cambodgia. Implicarea pneumococului multirezistent la antibiotice în patologia meningitelor purulente, deşi aduce după sine multiple dificultăți terapeutice, nu este sinonimă cu creşterea mortalității.

Armele biologice, deşi interzise prin convenția din 1972 de la "Londra-Moscova-Washington", continuă să preocupe cercetătorii, iar lista agenților infecțioşi cu circulație limitată (Bacillus anthracis, Yersinia pestis, virusurile febrelor hemoragice...) a fost stabilită de grupul australian regrupând 30 de țări din întreaga lume.

Relaxarea crescândă în lupta antivectorială, prin neglijarea folosirii sistematice a insecticidelor, este responsabilă de **reemergența** şi extensia infecțiilor transmise prin **vectori**.

La sfârşitul mileniului al doilea ne confruntăm cu numeroase **boli infecțioase**, cu o mortalitate crescută, în pofida extraordinarului arsenal terapeutic, pe care îl avem la dispoziție, iar pentru specialiştii din întreaga lume rămâne problema reducerii morbidității şi mortalității prin bolile infecțioase şi tropicale.

În pragul mileniului trei bolile infecțioase rămân o disciplină medicală majoră şi actuală, cu multe necunoscute şi o evoluție imprevizibilă, iar cercetările privind arsenalul terapeutic cu antibiotice, vaccinuri, terapie imună, ca şi domeniul vast al etiopatogeniei sunt de o necesitate stringentă şi extrem de actuale.

1.2. ETIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf.dr. Madelena I. Drăgan

Agenții infecțioşi implicați în etiologia bolilor infecțioase fac parte din grupele: virusuri, chlamidii, micoplasme, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare şi metazoare.

Relațiile care se stabilesc între microorganisme şi om sunt complexe, fie **comensale** în care nu aduc prejudicii gazdei, fie de simbioză, în care avantajele sunt reciproce, sau de **parazitism**, conjunctură în care macroorganismul este invadat, eventual cu declanşrea unei boli infecțioase.

În anumite condiții de dezechilibru biologic, microorganisme altfel comensale devin germeni condiționat patogeni sau **oportunişti**.

Contaminarea rezidă în prezența microorganismelor patogene pe epitelii, fără multiplicare. **Colonizarea** se produce prin multiplicarea germenilor pe suprafețele macroorganismului, fără a induce modificări locale. **Infecția** implică pătrunderea şi multiplicarea germenilor patogeni în organismul gazdei.

Aspecte pe care le îmbracă infecția sunt:

• infecție inaparentă cu stare de portaj de germeni şi este urmată de apariția răspunsului imun;

• boală clinic manifestă - cu depăşirea rezistenței macroorganismului, urmată de tulburări funcționale şi lezionale.

Organismul uman este invadat după naştere, la nivelul tegumentelor şi mucoaselor de germeni, care constituie **flora microbiană normală**, al cărei rol are o importanță covârşitoare în asigurarea factorilor de creştere, metabolism, competiție cu germenii patogeni, etc.

Astfel macroorganismul este **colonizat diferențiat**, după zone:

• **tegument:** stafilococ coagulazo-negativ, s. aureus, corinebacterii, propionibacterii; fungi - candida, Malassezia; tranzitoriu: streptococi; bacili Gram-negativi;

• **căi respiratorii**:

• **superioare**: **germeni anaerobi**: Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteroides;

• **germeni aerobi:** stafilococ coagulazo-negativ, stafilococ coagulazo-negativ, streptococ viridans; neisserii saprofite; hemofili;

• **germeni potențial patogeni**: streptococi de grup A, s. pneumoniae, s. aureus N. meningitidis, H. influenzae tip B, enterobacterii;

• **inferioare**: sterile; aspirația unor grupe de germeni: pneumococ, stafilococ, enterobacterii;

• **cavitatea bucală**:

- flora bacteriană bucală este reprezentată de o asociație de bacterii aerobe şi anaerobe, formând un ecosistem, care în stare de echilibru nu permite dezvoltarea anarhică a unei specii şi împiedică implantarea bacteriilor exogene;

- majoritatea speciilor sunt considerate comensale nepatogene, dar pot deveni oportuniste, producând infecții locale, regionale sau generale **(Tabel 1.5);**

TABEL 1.5 Flora bacteriană predominantă în cavitatea bucală

Germeni	Coci Gram (+)	Coci Gram (-)	Bacili Gram (+)	Bacili Gram (-)
Aerobi	Streptococcus Staphylococcus	Neisseria	Lactobacillus Corynebacterium	-
Anaerobi	Peptostreptococcus	Veilonella	Actinomyces Propionibacterium	Bacteroides Fusobacterium

• **tub digestiv**:

- **stomac-duoden** - lipsite de floră microbiană

- **ileon paroximal**: stafilococi, streptococi, bacili Gram-negativi;

- **ileon-colon**; enterobacterii, piocianic, Prevotella, clostridii, coci Gram pozitivi anaerobi, fungi;

• aparat genito-urinar:

- vagin; - lactobacili - colonizare după naştere şi la pubertate, stafilococ, streptococ, enterobacterii, enterococi, clostridii, spirili, micoplasme, fungi;

- **uretră;** lactobacili, corinebacterii, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, enterobacterii, candida.

GERMENI PATOGENI
VIRUSURI

Virusurile sunt definite ca entități nucleoproteinice, cu **un singur tip** de **acid nucleic** - ADN sau ARN, reproduse din materialul lor genetic, cu dimensiuni între 20-300 nm şi care sunt obligate la **parazitism strict intracelular**, prin lipsa sistemului enzimatic Lipmann. Particula virală intactă se numeşte **virion**.

Nucleocapsida centrală este constituită din miezul de acid nucleic **(core)**, înconjurat de **capsida** proteică. Unitățile proteice structurale ale capsidei, numite capsomere, îi conferă proprietăți antigenice. Nucleocapsida suferă un aranjament, care îi conferă simetric icosahedrală (cubică), helicoidală sau uneori cu aspect complex (neregulat).

O multitudine de virusuri au **anvelopă** lipoproteică, cu calități antigenice, care este parțial derivată din membrana externă a celulei gazdă. Cultivă pe linii de culturi celulare, sau sunt puse în evidență prin inoculare la animale, sau pe ou embrionat. Efectele citopatice sunt dovada acțiunii directe a virusurilor. Acidul nucleic viral conține informația genetică şi determină capacitatea infectantă virală. Virusurile se multiplică preluând echipamentul biochimic al celulei gazdă şi redirecționându-l pentru producerea componentelor virale, prin mARN viral (mesager).

Replicarea virală are loc numai în celula-gazdă după: ataşarea la celulă (adsorbție), pătrundere, eliminarea anvelopei şi eliberarea acidului nucleic. Replicarea propriu-zisă implică sinteza de proteine noi şi de acid nucleic viral, maturarea şi eliminarea virionilor nou-formați. Transcripția include producerea mARN, este urmată de sinteza componentelor virale prin translarea mARN pe ribozomii celulari, cu formarea celor două tipuri de proteine virale: structurale şi non structurale.

VIRUSURI EMERGENTE

Hantavirusuri - Gen al familiei Bunyaviridae, cu prototipul virusul Hantaan (1978), agentul febrei hemoragice coreene. Sunt cunoscute 14 (22) serotipuri, cu rezervor principal animal (şoareci, şobolani). Determină o antropozoonoză emergentă în America de Nord şi de Sud.

Manifestările clinice includ: • febra hemoragică cu sindrom renal, prin leziuni tubulare, cu mortalitate 1-15%. Semne clinice: hemoragii, azotemie, proteinurie, oligurie, miozită, conjunctive injectante, dureri ale globilor oculari, miopie acută, hemoragii capilare pulmonare; • sindromul respirator hantaviral.

Nu se transmit prin vectori, ci pe cale aerogenă (aerosoli, inhalarea excretelor rozătoarelor), şi contact direct de la persoană la persoană; rezervorul animal: şoarecele (Apodemus agrarius); convalescența durează săptămâni, luni.

Febra hemoragică cu sindrom renal evoluează ca **nefropatie epidemică**, este determinată de hantavirusul PUUMALA, (Europa, Rusia, Balcani), fiind rurală şi sezonieră, cu cazuri sporadice la personalul forestier şi turişti, care apar vara şi toamna. Focare hivernale izolate sunt întreținute de rozătorul rezervor, infectat cronic **(Clethrionomys Glareolus) .**

Sindromul hantaviral respirator (America de Nord şi Sud) evoluează cu: febră, leucocitoză, trombocitopenie, hemoragii capilare pulmonare. Este produs de serotipurile SIN NOMBRE, NEW YORK, şi se citează decese > 40% prin insuficiență respiratorie, cardiacă, şoc. În mediul urban rezervorul animal este reprezentat de şobolan (RATTUS NORVEGICUS).

Virusul Ebola (1976, 1979, 1996) - cel mai agresiv agent patogen cunoscut - letalitatea atinge 50-90%, genul **Filoviridae** - împreună cu **v. Marburg;** boală cu incubație de 2-21 zile, cu debut brutal: febră, dureri musculare, cefalee violentă, bradicardie, urmate de prostrație, vărsături hematemeză, scaune sanguinolente, peteşii, hemoragii conjunctivale, nazale, bucale, hepatosplenomegalie. După 6-9 zile se produce decesul prin sindrom CIVD; supraviețuitori 10-20%, convalescența durează 6-8 luni; nu există tratament specific si nici un vaccin protector. Sursa de infecție este omul bolnav, transmiterea este directă, de la persoană la persoană. În transmiterea bolii au rol sângele, secrețiile, excrețiile, materialele contaminate; prevenirea se bazează pe măsuri severe de izolare a bolnavilor, spitalizare obligatorie în condiții de securitate absolută, iar zonal se interzice părăsirea arealului epidemic, cu spitalizarea tuturor suspecților febrili; control obligatoriu cu carantină şi limitarea circulației persoanelor în zona contaminată.

Prionii -Agenți patogeni ai unor boli infecțioase şi ereditare, proteinici (Stanley B. Prusiner). Boli determinate: **Scrapie** - la ovine - cu incubație de 14-22 luni; boala **Kuru;** boala **Creutzfeldt-Jacob** - afecțiune a senilitătii, apare sporadic cu incidența de 1/1.000.000, iar incidența familială este de 10%. Tabloul clinic este de demență cu evoluție rapidă, mioclonii, semne cerebeloase şi tulburări vizuale (cortex, occipital). Transmiterea se produce prin transplante corneene, durale şi instrumente contaminate aplicate pe creier, hormon de creştere; preparat din hipofize umane. Incubația este de 18 luni-4 ani (extremă 20 ani).

Boala Gerstmann-Straussler-Scheinker este o boală cronică, heredo-degenerativă, transmisă dominant, cu evoluție de 5-12 ani; tablou clinic predominant, cerebelos, cu demență, epilepsie, parkinsonism, sindrom pseudobulbar.

Insomnia familială fatală are localizare talamică şi evoluează cu tulburări psihice.

Baza genetică moleculară este reprezentată de ARN mesager care codează proteina prionică; gena codantă la om aflându-se pe cromosomul 20. Urmează reacția în lanț produsă de proteina prionică inoculată, care acționează ca o matriță asupra unei molecule de proteină prionică normală, imprimându-i conformația unei proteine infectate. Mutații la nivelul genei care codează proteina prionică se produc la codonul 200, 102, 117, 198, având ca efect înlocuirea acidului glutamic cu lizina. Se mai produce contaminarea agentului proteic cu un oligonucleotid de 45 baze.

Se presupune asocierea unui retrovirus, ca şi patogenia prionică în: scleroza laterală amiotrofică, şi maladia Alzheimer. În prezent se discută despre posibilitatea neutralizării genei prionice cu un ARN antisens.

TABEL 1.6 Clasificarea virusurilor patogene la om (I)				
Acid nucleic	**Înveliş**	**Familia**	**Genul**	**Boli produse la om**
ADN	fără înveliş	PARVOVIRIDAE	Parvovirus (Parvovirus B 19)	eritem infecțios anemie aplastică
		PAPOVA VIRIDAE	Papilloma Polyoma (BK, JC)	veruci vulgare leucoencefalopatia multifocală progresivă
		ADENOVIRIDAE	Mastadenovirus	boli respiratorii conjunctivite, cistite
ADN	cu înveliş	HEPADNAVIRIDAE	Hepadnavirus (VHB)	hepatita cu VHB
		POXVIRIDAE	Orthopoxvirus (v. vaccinei, v. variolic) Parapoxvirus (v. ORF, v. paravaccinei)	vaccina, variola ectima infecțioasă (v. ORF) paravaccina neclasat: v. molluscum contagiosum
		HERPESVIRIDAE	Alphaherpesvirinae (VHS 1, 2, VVZ)	herpes cutanat, genital varicela, herpes zoster encefalita
			Betaherpesvirinae (CMV)	citomegalia sindrom mononucleozic
			Gammaherpesvirinae (VEB)	mononucleoză infecțoasă

TABEL 1.6 Clasificarea virusurilor patogene la om (II)				
Acid nucleic	**Înveliş**	**Familia**	**Genul**	**Boli produse la om**
ARN	fără înveliş	PICORNAVIRIDAE	Enterovirus (v. polio 1, 2, 3; v. coxsackie grup A (23) şi B (6), v. ECHO (34 şi 68-71)	poliomielita, meningite herpangina, boli eruptive conjunctivita hemoragică
			Rhinovirus (112)	guturai
			Aphtovirus	stomatita aftoasă
		REOVIRIDAE	Heparnavirus (VHA) Reovirus (1, 2, 3)	hepatita cu VHA boli respiratorii
			Orbivirus (4)	febra de căpuşă de colorado
			Rotavirus	gastroenterite
		CALICIVIRIDAE	Calicivirus	agentul Norwalk - gastroenterite
			Hepevirus (VHE)	hepatita cu VHE

ARN	cu înveliş	TOGAVIRIDAE	Alphavirus [Arbovirus grup A (11)]	v. sindbis, v. Chikunguya v. encefalitei equine de Est, v. Semliki Forest, transmise de ţânţari
			Flavivirus [Arbovirus grup B (26)]	febra galbenă, Denga, encefalita West-Nile, encefalite de căpuşă şi de ţânţari
			Rubivirus [v. rubeolic]	rubeola
			Hepacavirus (VHC)	hepatita cu VHC; (VHG)
		CORONAVIRIDAE	Coronavirus	boli respiratorii
		RHABDOVIRIDAE	Vesiculovirus	v. stomatitei veziculoase
			LYSSA Virus (v. rabic)	rabia

TABEL 2. Clasificarea virusurilor patogene la om (III)

Acid nucleic	Înveliş	Familia	Genul	Boli produse la om
ARN	cu înveliş	PARAMYXOVIRIDAE	Paramyxovirus (6) [v. urlian, v. parainfluenza (4), v. Newcastle]	oreionul boli respiratorii
			Morbillivirus (v. rujeolic)	rujeola
			Pneumovirus (v. sinciţial respirator)	bronşiolită
		ORTHOMYXOVIRIDAE	Influenzavirus [v. gripal (A0, A1, A2)] A, B, C	gripa
		BUNYAVIRIDAE	Bunyavirus (145) (arbovirus grup C)	boli febrile nespecifice encefalite
			Phlebovirus (6)	encefalita Rift-Valey febra papataci
			Nairovirus (4)	febre hemoragice
			Unkuvirus (3)	febre africane
		ARENAVIRIDAE	Arenavirus (6) (V. choriomeningitei limfocitare benigne)	v. Lassa, Junin, Machupo meningite
		RETROVIRIDAE	Oncovirinae	v. leucemiei cu celule păroase
			Spumavirinae	v. sinciţial bovin
			Lentivirinae	HTLV III, STLV, HIV 1, HIV 2 infecţia cu VIH (HIV) - SIDA
		FILOVIRIDAE	v. Marburg, Ebola	febre hemoragice

Virusuri neclasificate: agentul Delta - viroid, virus defectiv - care prodice hepatita D

CHLAMIDII

• genul Chlamydia - familia Chlamydiaceae, ordinul II Chlamydiales;

- parazitism strict intracelular;
- au ambii acizi nucleici - ARN şi ADN;
- dimensiuni mari - 250-500 nm;
- sensibilitate la antibiotice: tetraciclină, cloramfenicol;
- antigene RFC, specifice de grup
- peptidoglican caracteristic peretelui bacterian;
- gram-negative, cu caractere între virusuri şi bacterii;
- 2 specii - *chlamydia psittaci*: **Ornitoza; Psitacoza;** pneumonii severe la păsări şi animale;
- *c. trachomatis* mai multe serotipuri: trahom, uretrită cu incluzii, limfogranulomatoză benignă veneriană, pneumonie la sugari.

MICOPLASME

- 4 tipuri umane, 15 specii:

• ordinul Mycoplasmatales • familia Mycoplasmataceae • gen Mycoplasma

Mycoplasma pneumoniae este patogenă la om.

• gen Ureaplasma - specia urealiticum produce uretrite şi infecții genitale feminine;

• familia Acholeplasmataceae, specia laidlawii fac parte din microflora saprofită normală la om, şi sunt microorganisme mici de 150 nm, pleomorfe, nu au perete celular, au rezistență la beta-lactamine, sunt sensibile la tetracicline şi macrolide; se evidențiază cu colorația GIEMSA.

RICKETTSII

Ocupă o poziție intermediară între virusuri şi bacterii, sunt pleomorfe (bacilare, sferoidale, halteră), cu perete bacterian şi enzime, cu diametrul de 300-1000 nm, au parazitism intracelular obligatoriu asemănător virusurilor. Se transmit prin artropode.

Familia Rickettsiaceae are *3 genuri*:

- gen Rickettsia - R. Prowazekii (tifosul exantematic), R. mooseri, akari, conori, orientalis;
- gen Coxiella - burneti - febra Q;
- gen Rochalimaea - quintana.

BACTERII

Sunt organisme unicelulare - genul Procaryotae, clasificate în părți, ordine, familii, genuri, specii, după următoarele criterii:

• *configurație*-coci, bacili, forme curbate;

• *proprietăți tinctoriale:* gram pozitiv - (GP), gram negativ - (GN), acidorezistenți;

• *tolerența la oxigen:* aerobi, anaerobi, facultativ aerobi sau anaerobi;

• *morfologic:* coci-sferici, bacili - bastonaşe, spirochete - spiralate.

CLASIFICAREA BACTERIILOR (Tabel 1.7 - I, II, III)

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (I)

Colorația Gram	Parte şi ordin	Familie	Gen şi specie	Boala produsă la om
pozitiv	Coci	MICROCOCCACEAE (aerobi)	Staphylococcus (s. aureus) (s. coagulazo-negativ) (s. epidermidis)	abcese, septicemii, şoc toxic endocardite infecții nosocomiale
		STREPTOCOCCACEAE	Streptococcus (s. pyogenes) (s. agalactiae) (s. pneumoniae) Enterococus (s. faecalis)	angine, scarlatină, şoc toxic meningite neonatale pneumonii, meningite endocardite
		PEPTOCOCCACEAE (anaerobi)	Peptococcus Peptostreptococcus	septicemii postabostum
negativ	Coci	NEISSERIACEAE (aerobi)	Neisseria (meningococ) (gonococ)	meningită gonoree
		VEILLONELLACEAE (anaerobi)	Veillonella parvula	plăgi infectate

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (II)

Colorația Gram	Parte şi ordin	Familie	Gen şi specie	Boala produsă la om
Pozitiv	Bacili	PROPIONIBACTERIACEAE (aerobi)	Corynebacterium diphteriae (aerob)	difteria
		BACILLACEAE (spori)	Bacillus anthracis (aerob) Clostridium-Tetani (anaerobi)	antrax tetanos
			Clostridium Perfringens	gangrena gazoasa
			Clostridium Botulinum	botulism
		LACTOBACILLACEAE (aerobi)	Clostridium Difficile Listeria Monocytogenes	colita pseudomembranoasă meningita neonatală
			Erysipelothrix Rhusiopathiae	rujetul porcului
Negativ	Bacili	PSEUDOMONADACEAE	Pseudomonas aeruginosa	i. nosocomiale
			Brucella abortus, melitensis	bruceloza
			Francisella tularensis	tularemia
			Bordetella pertussis	tusea convulsivă

		LEGIONELLACEAE (aerobi)	Legionella pneumophila	legioneloza pneumonii
		ENTEROBACTERIACEAE (aerobi, facultativ anaerobi)	Escherichia coli, Citrobacter, Salmonella, S. typhi, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Haffnia, Serratia, Proteus mirabilis, Yersinia, Aeromonas, Providencia	boli digestive, urinare, septicemii i. nosocomiale pneumonii

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (III)

Colorația Gram	**Parte şi ordin**	**Familie**	**Gen şi specie**	**Boala produsă la om**
Negativ		VIBRIONACEAE (aerobi, facultativi anaerobi)	Vibrio cholerae, parahaemolyticus	holera toxiinfecții alimentare
		PASTERUELLAE	Pasteurella multocida Haemophilus influenzae	boală după muşcătura de pisică meningite pneumonii
	Bacterii spiralate	SPIRILLACEAE	Spirillium, Campylobacter jejuni şi Fetus Helicobacter pylori	diaree infantilă septicemii neonatale ulcer gastric
		BACTERIODACEAE (anaerobi)	Bacteroides fragilis Fusobacterium Leptotrichia Prevotella melaninogenica	infecții odontogene
Pozitiv	Actinomicete	ACTINOMYCETACEAE	Actynomices israelii (anaerob)	actinomicoza
		MYCOBACTERIACEAE (acido-alcoolo-rezistenți)	Mycobacterium tuberculosis, avium, intracellulare; M. leprae	tuberculoza infecții în SIDA lepra
		SPIROCHAETACEAE	Treponema pallidum Leptospira interrogans Borrelia burgdorferi	lues leptospiroze boala Lyme

Coci gram-pozitivi (GP) - aerobi şi facultativ anaerobi.

Familia Micrococcaceae - gen Staphylococcus: stafilococ auriu, stafilococ coagulazo-negativ, sau stafilococ alb, s. epidermidis, s. saprophiticus;

Familia Streptococcaceae - gen Streptococcus şi Leuconostoc: - streptococ beta-hemolitic grup A; streptococi grup B, C, D, G; **streptococi orali**: s. salivarius - grup viridans, s. mutans, s. sanguis; s. pneumoniae - pneumococ; s. Bovis - grup D;

gen Enterococcus: faecalis, faecium, durans, avium.

Coci GP anaerobi

Familia Peptococcaceae - gen Peptococcus: Sarcina, Peptostreptococcus.

Coci gram-negativi (GN) şi cocobacili GN aerobi

Familia Neisseriaceae - gen: Neisseria: meningococ şi gonococ, Branhamella catarrhalis;

- Moraxella, Acinetobacter.

Coci GN - anaerobi

Familia Veillonellaceae - gen - Veillonella - plăgi infectate;

Clasificarea bacililor după E. Pilly, (1997)

Bacili GP aerobi, facultativ anaerobi - B anthracis, B. cereus, C. diphteriae, E. rhusiopatiae, L.monocytogenes, N. asteroides.

Bacili GP anaerobi - A. israelii, C. perfringens, C. tetani, C. botulinum, C. difficile, Lactobacillus, Propionibacterium acnes, Eubacterium.

Bacili GN aerobi care fermentează lactoza /glucoza (L/G); E. coli, (ECEC, ECET, ECEH), P. mirabilis, S. typhi, para A, para B, para C, STM, S. Enteritidis, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Providencia, Yersinia, Aeromonas, Vibrio;

Bacili GN aerobi care nu fermentează L/G - Pseudomonas, B. cepacia, S. maltophila, Acinetobacter;

alții: Brucella, Pasteurella, B. pertussis, Legionella, Campylobacter;

Bacili GN aerobi care fermentează L/G - exigenți: Haemophilus, Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella.

Bacili GN anaerobi Bacterioides sp. (fragilis), Prevotella sp. Fusobacterium sp. (nucleatum, necrophorum).

Bacterii spiralate şi incurbate:

Familia Spirillaceae - gen Spirillium: Campylobacter jejuni, fetus;

Familia Spirochaetaceae - gen Treponema: Borrelia, Leptospir;

Actinomicete:

Familia Actinimycetaceae - gen Actinomyces: israelii;

Familia Mycobacteriaceae - gen Mycobacterium: tuberculosis (BK), avium, intracellulare;

Familia Nocardiaceae - gen Nocardia;

Familia Streptomycetaceae - gen Streptomyces;

Familia Micronosporonaceae

BACTERII EMERGENTE

Genul Bartonella s-a îmbogăţi cu 2 specii (emergente), patogene pentru om: B. henselae şi B. elisabethae (1994).

Manifestările clinice (Bartoneloza) cuprind sindroame diverse corelate cu statutul imunitar al pacientului de la limfadenopatii, la boli de sistem. La **imunocompetenţi** infecţia cu B. Henselae (B.H.) este reprezentată de **boala "ghearelor de pisică"**, pe când bolnavii **imunocompromişi** (SIDA, t. imunosupresoare, alcoolism cronic) prezintă: **boli sistemice** (bacteriemii, endocardite, angiomatoză bacilară = neoplazie a ţesuturilor microvasculare ale pielii, leziuni extracutanate, pelioză hepatică); boli ale SNC - la bolnavii cu encefalopatie SIDA, în cadrul unei boli sistemice.

Boala "ghearelor de pisică" **(limforeticuloza benignă de inoculare)** apare la copii şi adulţi tineri (80%) cu o papulă eritematoasă la locul de inoculare, limfadenopatie, febră, astenie, cefalee. Complicaţiile includ abcese hepatice, splenice, encefalopatii, nevrite ale nervilor cranieni sau periferici, sindromul oculo-glandular Parinaud, pneumonii, pleurezii, osteomielită. În SUA incidenţa se ridică la 9.,3/100.000 locuitori, sezonalitate de toamnă şi iarnă.

Genul Bartonella a apărut prin contopirea genului ROCHALIMAEA cu B. baciliformis, sunt microorganisme Gram negative, cultivă pe medii aerobe, îmbogăţite cu sânge, în prezenţa CO_2 (50%). Se transmit prin vectori (păduchi, purici).

FUNGI PATOGENI

- ciuperci, micete - 50 specii patogene şi condiţionat patogene la om;

- **genul** Candida, Histoplasma capsulatum Cryptococcus neoformans, Torula hystolitica, Coccidioides immitis, Actinomyces israelii, **genul** Nocardia, **genul** Aspergillus;

- micoze - superficiale - gen Mycrosporum, Epidermophyton, Trichophyton;

- profunde - sistemice: Histoplasma capsulatum;

PROTOZOARE

• microorganisme unicelulare

- **rizopode** - Entamoeba histolytica;
- **flagelate** - Leishmania, Trypanosoma, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia
- **ciliate** - Balantidium coli
- **sporozoare** - gen Plasmodium (malaria umană), Babesia, Toxoplasma gondii, Isospora, Cyptosporidium;

Pneumocystis carinii.

METAZOARE

• organisme multicelulare (viermi): Trichinella spiralis

- **trematode** - Schistosma, Ancylostoma duodenalis, Necator americanus (ankilo-stomiaza);
- **nematode** Strongyloides;
- **cestode** - Taenia - cisticercoza.

PARAZIŢII EMERGENŢI

În ultimii ani au fost descrişi următorii paraziţi emergenţi:

Isospora belli produce diareea turiştilor; în SIDA - diaree apoasă, profuză, cu pierdere în greutate, crampe, dureri abdominale, subfebrilitate, cu evoluţie luni, ani.

Cyclospora cayetanensis produce diareea turiştilor; în SIDA cu evoluție de la 7-8 săptămâni la 4 luni.

Toxoplasma gondii - în SIDA produce encefalită, cu recăderi; febră, limfadenopatii, limfocitoză persistentă - boală sistemică.

Microsporidiile (1985) sunt responsabile de 70% din diareile din SIDA; diaree cronică cu SDA 10%, zeci de luni cu mortalitate 56%; la un număr de limfocite CD4 < 100/ml. De asemenea produc keratite, sinuzite, conjunctivite, hepatite, peritonite, miozite, afectare SNC, nefrite.

Cryptosporidium infestează apa potabilă.

ACȚIUNI PATOGENE ALE AGENȚILOR MICROBIENI

Bacterii

- adeziunea
    - acțiune obligatorie de penetrare în organism;
    - flora bacteriană rezidentă se opune ca o "barieră" proliferării bacteriene exogene;
    - participă adezinele bacteriene: prin fimbrii;
    - există receptori corespunzători pe mucoase;
- invazia - prin endocitoză;
- achiziția factorilor nutritivi;
- secreția toxinelor;
- exotoxine - proteice: tetanos, difterie, botulism, scarlatină, gangrenă, holeră;
- endotoxine - lipopolizaharidice, constituente ale peretelui BGN - antigen O somatic, eliberate prin liza bacteriană, şoc endotoxinic;

• sinteza de enzime: coagulaza - S. aureus, streptokinaza - S. pyogenes, betalactamaze - S. aureus, H. influenzae, (inactivează betalactaminele);

• multiplicarea bacteriană: mecanism principal, bacterii cu multiplicare extracelulară;

• acțiune antifagocitară prin: polizaharidul capsulei S. pneumoniae - (serotipuri), proteina M a peretelui S. pyogenes,- piogene - (septicemii, supurații, abcese);

• bacterii cu multiplicare intracelulară facultativă: în macrofage; micobacterii, brucele, produc boli lente, cu recăderi, hipersensibilizare de tip întârziat; vaccin cu microorganism viu BCG;

• bacterii cu multiplicare intracelulară obligatorie: chlamydia;

• reacții de hipersensibilizare (patogenia poststreptococică: RAA, GNDA);
    - tip I - imediată;
    - tip II - anticorpi, citotoxici;
    - tip III - complexe imune;
    - tip IV - h. întârziată;

VIRUSURI

- efect citopatogen care duce la inactivarea funcțiilor celulei, sau la distrugerea ei:
    - epiteliu bronşic - M. influenzae;
    - neuroni - v. rabic;
    - limfocit T - CD4 - V. I. H. (HIV);
- persistența latentă - VHS, VVZ;

- integrare în genomul gazdei - VIH (HIV).

FUNGI

- legate de penetrarea lor intratisulară;
- multiplicare sub formă filamentoasă, cu distrugeri tisulare sau reacție inflamatorie.

PARAZIȚI

- legate de multiplicarea intracelulară şi locul ei;
  - macrofage - Leishmania;
  - hematii - Plasmodium;
- metazoare - ciclu de migrație şi fixare.

1.3. MIJLOACE DE APĂRARE ALE ORGANISMULUI CONTRA INFECȚIILOR

Dr. Sorin Şefan Arama, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

Organismul uman este permanent supus agresiunilor bacteriene, virale, parazitare si fungice. Pentru protectie el poseda diversi factori de aparare specifici si nespecifici.

Cei mai importanti factori de aparare sunt prezentati in **Tabelul 1.8**

TABEL 1.8 Factorii de aparare antiinfectioasa
Factorii generali sau nespecifici - flora microbiana normala - barierele anatomice si secretiile - reactia inflamatorie - reactia febrila - citokinele - sistemul complementului - celulele fagocitare Factorii specifici - raspunsul imun umoral - raspunsul imun celular

Factorii nespecifici functioneaza identic indiferent de microorganismul infectant si confera o rezistenta naturala la unele infectii. Ei impiedica penetrarea in organism, persistenta si inmultirea agentilor infectiosi. Acesti factori sunt eficace mai ales asupra agentilor nepatogeni. Microorganismele patogene poseda sisteme care permit depasirea factorilor nespecifici de aparare. In majoritatea cazurilor ele sunt indepartate din organism cu ajutorul apararii specifice, reprezentata de imunitatea umorala si celulara.

Din ratiuni didactice factorii de aparare nespecifici si specifici se studiaza separat, dar in realitatea biologica, infinit mai complexa, acesti factori functioneaza intricat si sinergic.

Flora microbiana normala

Pielea, tubul digestiv si cavitatile naturale ale organismului sunt colonizate de un mare numar de bacterii saprofite, nepatogene pentru organismul imunocompetent. Principalele microorganisme care colonizeaza suprafetele corpului sunt prezentate in **Tabelul 1.9 şi 1.10.**

Flora normala comensuala a organismului detine un rol important, protejand gazda de invazia microbilor patogeni. Protectia se realizeaza prin mai multe mecanisme, directe si indirecte.

Mecanismele directe sunt reprezentate de :

- competitia pentru aceleasi substante nutritive, denumita interferenta.
- competitia pentru receptorii unor celule ale gazdei, denumita tropism.
- productia de catre flora normala a unor substante numite **bacteriocine** sau “antibiotice naturale”, care sunt toxice pentru alte microorganisme din aceleasi specii.
- productia de catre flora normala a unor metaboliti toxici.
- degradarea de catre flora normala a unor toxine ale bacteriilor patogene.

Mecanismele indirecte sunt reprezentate de :

- stimularea continua a celulelor cu rol de aparare nespecifica, in special a macrofagelor de la nivelul pielii si mucoaselor.
- stimularea mecanismelor de clearance mecanic.
- stimularea continua a sistemului imun, care induce sinteza asa-numitilor **anticorpi naturali**. Acesti anticorpi sunt indusi de flora nepatogena, dar reactioneaza incrucisat cu determinantii antigenici care apartin bacteriilor patogene. In acest mod organismul poseda anticorpi contra unor bacterii periculoase, cum ar fi Neisseria meningitidis, dinainte de contactul cu bacteriile respective, in mod natural.
- cresterea productiei de interferon a organismului gazda.
- deconjugarea acizilor biliari in intestin.

Barierele anatomice si secretiile

Pielea intacta si sanatoasa constituie o bariera impenetrabila pentru aproape toate microorganismele. Efectul de protectie se realizeaza prin functia de bariera mecanica, prin uscaciunea pielii, pH-ul usor acid (5-6) si prin flora normala. In plus, acizii grasi cu lant lung produsi de glandele sebacee au efect bactericid.

Microorganismele pot strabate bariera cutanata cand la nivelul ei exista leziuni dermatologice, traumatice, chirurgicale, arsuri, catetere sau prin intermediul unor vectori cum sunt artropodele.

Mucoasele formate din epitelii uni- sau pluristratificate ofera o bariera mecanica mai slaba si pot reprezenta porti de intrare pentru microorganisme. De aceea toate mucoasele sunt permanent spalate de secretii care indeparteaza mecanic microorganismele. Orice oprire a drenajului normal al secretiilor prin litiaza, obstacole tumorale sau stricturi favorizeaza infectiile. Prin substantele continute, secretiile au si proprietati antimicrobiene. Cele mai importante substante sunt de natura proteica :

- **lizozimul** este o enzima care lizeaza acidul muramic din peretele bacteriilor, mai ales gram pozitive.

TABEL 1.9 Flora normala a organismului	
Pielea	Stafilococi : S.epidermidis, S.aureus Corynebacterii Propionibacterium acnes fungi: Candida, Malassezia furfur, dermatofite
Cavitatea nazala si nazofaringele	Stafilococi: S.epidermidis, S.aureus Streptococi: S.pneumoniae Haemophilus Moraxella catarrhallis Neisserii saprofite
Urechea externa	Staphylococcus epidermidis
Conjunctiva oculara	Staphylococcus epidermidis Corynebacterium Haemophilus
Esofagul si stomacul	bacterii in nr. foarte scazut
Intestinul subtire	Streptococi Lactobacili Enterobacteriacee bacili anaerobi gram negativi Candida
Intestinul gros	**bacili anaerobi gram negativi:** Fusobacterium, BacteroidaceaeBacteroides fragilis **coci anaerobi gram pozitivi:** Peptococcus, Peptostreptococcus **Enterobacteriaceae** : E.Coli, Klebsiella, Proteus Enterococi **Clostridii**: C.perfringens, C.welchii Candida protozoare
Vaginul	bacili Doderlein Lactobacili **anaerobi gram pozitivi**: Peptococcus, Peptostreptococcus
Organe genitale externe	Stafilococi Streptococi inclusiv Enterococi candida albicans

TABEL 1.10 Flora normala a cavitatii bucale si orofaringelui
Bacterii - Streptococi: S.viridans (alfa-hemolitic), S.pneumoniae (pneumococul), S.pyogenes. - Stafilococi - Moraxella catarrhalis - Neisserii saprofite - Corynebacterii saprofite - Lactobacillus - Haemophilus - bacterii anaerobe (cu exceptia Bacteroides fragilis) : Fusobacterium, Veillonella **Fungi** - Candida albicans **Protozoare** – diverse

- **imunoglobuline de tip IgG si IgA secretorii.**

- **proteine** care capteaza fierul, indispensabil pentru proliferarea bacteriana.

La nivelul **tractului respirator** sistemele de aparare sunt completate de sistemul nazal de filtrare, covorul mucociliar, reflexul de tuse si macrofagele alveolare.

La nivel **digestiv** se asociaza actiunea antimicrobiana a pH-ului gastric foarte acid, completat de enzimele din sucul pancreatic si intestinal. Peristaltica, descuamarea permanenta a epiteliului intestinal si mai ales flora microbiana normala (la nivelul colonului se gasesc 10^{12} bacterii pe gram de materii fecale) favorizeaza eliminarea microorganismelor patogene.

Si tractul **urinar** are mijloace specifice de protectie. Pe langa efectul mecanic de spalare a tractului urinar, urina are efect bactericid pentru unele bacterii, in special prin pH-ul scazut. **Glicoproteina Tamm-Horsfall** este secretata de tubii renali si excretata in urina. O serie de bacterii adera de aceasta proteina si sunt eliminate.

La nivelul aparatului **genital** feminin estrogenii stimuleaza acumularea de glicogen in epiteliul vaginal. Glicogenul este catabolizat in acid lactic de bacilii Doderlein. PH-ul scazut are efect protector local.

Reactia inflamatorie

Procesele infectioase de la nivel tisular sunt insotite invariabil de reactii inflamatorii. Inflamatia face parte dintre reactiile nespecifice de aparare ale organismului. Ea contribuie la delimitarea infectiei, la distrugerea agentilor patogeni prin afluxul local al elementelor umorale si celulare de aparare si la reparatia tisulara.

Amploarea si evolutia reactiilor inflamatorii depind de factorul patogen, de reactivitatea organismului infectat si eventual de unii factori favorizanti.

Din punct de vedere morfopatologic inflamatia cuprinde fenomene alterative si reactionale. Fenomenele reactionale sunt initial de tip vascular-exudativ si apoi de tip proliferativ, de reparatie. Aceste procese morfologice corespund fiziopatologic cu etapele inflamatiei : de declansare, efectoare si de vindecare.

A) Etapa de declansare a inflamatiei este produsa prin actiunea directa a germenilor asupra tesuturilor. La leziunile directe se asociaza leziunile indirecte, care le amplifica. Leziunile indirecte sunt produse de enzimele lizosomale, in special proteaze si hidrolaze, eliberate din celulele lezate de germeni si din celulele inflamatorii migrate local, cum sunt macrofagele si neutrofilele. Enzimele eliberate altereaza alte celule si fibre din vecinatate. Concomitent ele activeaza precursorii plasmatici extravazati pe care ii transforma in substante biologic active, cu rol important in etapa efectorie a procesului inflamator.

Prin actiunea enzimelor proteolitice in focarul inflamator se produc proteine denaturate si resturi peptidice care au numeroase efecte biologice :

- activeaza sistemul complement,

- au efecte chemotactcice,

- stimuleaza terminatiile nervoase perivasculare. Se declanseaza reflexe locale de axon care produc o vasoconstrictie initiala arteriolo-capilara, cu durata foarte scurta, urmata de vasodilatatie.

- cresc permeabilitatea capilara. Acest fenomen permite extravazarea din sange spre focarul inflamator a unor precursori plasmatici. Sub actiunea enzimelor din focar, acesti precursori se activeaza si devin mediatori ai inflamatiei.

B) Etapa efectorie a inflamatiei cuprinde subetapele moleculara si celulara.

In subetapa moleculara intervin mediatorii inflamatiei, numiti si factorii moleculari sau reactantii de faza acuta. Ei au structuri diferite: sunt proteine, lipide, catecolamine. Factorii moleculari apar primii in focar, precedand formarea exudatului inflamator. Mediatorii de natura proteica sunt sintetizati in special in ficat, dar si in macrofage, polimorfonucleare, limfocite, celule endoteliale. Acesti mediatori circula sub forma inactiva si sunt activati de enzime dupa ce ajung in focarul inflamator. Mediatorii cu structura lipidica sunt sintetizati local, din fosfolipidele membranare ale mastocitelor si bazofilelor activate. Catecolaminele sunt eliberate din terminatiile nervoase perivasculare si din celulele implicate in procesul inflamator (mastocite, trombocite) **(Tabel 1.11).**

In cursul **subetapei celular-exudative** factorii moleculari induc la nivelul focarului inflamator o serie de fenomene care duc la formarea exudatului inflamator. Cele mai importante dintre aceste fenomene sunt :

- plasmexodia sau exudarea plasmei din vas in focar. Procesul de plasmexodie are loc datorita vasodilatatiei si cresterii permeabilitatii capilare in zona focarului inflamator. Prin acest proces in focar ajung proteine ca fibrinogenul si alti factori ai coagularii, sistemul complement, imunoglobulinele;

- extravazarea elementelor figurate, in special a polimorfonuclearelor, si migrarea lor intratisulara prin fenomene de chemotactism;

TABEL 1.11 Reactantii de faza acuta
- proteinele de faza acuta: alfa1 antitripsina, alfa2 antiplastimina, alfa3 macroglobulina, proteina C reactiva, fibrinogenul
- sistemul complementului, in special factorii C3a, C3b, C5a, C5b, C6, C7, 67
- sistemul coagularii
- sistemul fibrinolizei
- sistemul kininelor plasmatice, in special bradikinina
- aminele biogene : histamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina
- factorul globulinic de permeabilitate (PGF)
- lipidele biologic active : prostaglandinele, leucotrienele
- factorul activator plachetar (PAF)
- citokinele, in special interleukina 1 si TNF alfa
- radicalii liberi de oxigen

- modificarea locala a metabolismelor intermediare, cu acumularea unor produsi de catabolism in focarul inflamator. Exudatul este initial alcalin si bogat in neutrofile, iar pe parcurs devine acid si bogat in macrofage si plasmocite.

- fenomenele proliferative celulare locale.

C) Ultima etapa este **vindecarea inflamatiei**. Cand agentul patogen infectios a fost indepartat, leziunile tisulare au fost mici si reactivitatea organismului este buna, inflamatia se vindeca rapid si complet. Fenomenul se numeste rezolutie. Dupa indepartarea agentului patogen inceteaza plasmexodia si chemotactismul, lichidul exudat este indepartat prin limfaticele locale iar celulele inflamatorii migrate in focar se dezintegreaza, sunt indepartate tot pe cale limfatica sau sunt eliminate din organism.

Daca leziunea a interesat zone mai mari de tesut, reparatia se face prin proliferarea celulelor viabile de la periferia zonei afectate. Prolifereaza doua tipuri de celule : din parenchimul lezat si conjunctive (fibroblasti) care sintetizeaza fibre de colagen si formeaza tesutul cicatricial. De exemplu pot ramane cicatrici dupa evacuarea unui abces de dimensiuni mari sau pleurele se fibrozeaza si se lipesc (pahipleurita) dupa o pleurezie cu evolutie lunga.

Evolutia inflamatiei care insoteste un proces infectios depinde si de formarea barierei imuno-fibrino-leucocitare. Aceasta este o retea de fibrina care contine in ochiuri neutrofile, macrofage, monocite si limfocite. Bariera are rol de aparare si de limitare a extinderii infectiei, prin obstacolul mecanic (reteaua de fibrina) si prin celulele continute. Formarea barierei depinde de agentul infectios si de terenul individului.

La persoanele cu reactivitate buna infectia cu microorganisme care stimuleaza formarea barierei imuno-fibrino-leucocitare, cum este de exemplu stafilococul, evolueaza spre delimitarea focarului inflamator si formarea unui abces.

La persoanele cu reactivitate locala sau generala scazuta care fac o infectie cu germeni care impiedica formarea barierei, cum sunt streptococii care secreta streptokinaza (enzima fibrinolitica), focarul inflamator este prost delimitat si evolutia se face spre flegmon, care are tendinta de extindere si evolutie grava.

Reactia febrila

Reactia febrila face parte din reactiile de aparare nespecifice ale organismului. Febra reprezinta o crestere a temperaturii corpului peste valoarea normala care se face sub control hipotalamic, cu pastrarea echilibrului intre termogeneza si termoliza.

Temperatura centrala se masoara oral sau rectal. Valorile normale ale temperaturii centrale sunt :

- temperatura orala masurata dimineata este mai mica sau egala cu 37^{O} C in conditii bazale sau cu $37{,}3^{O}$ C in conditii de activitate usoara.

- temperatura orala masurata seara este mai mare cu $0{,}3$-$0{,}6^{O}$ C decat valoarea matinala datorita activitatii musculare de peste zi. Curba termica are un maxim in jurul orei 18.

- temperatura rectala este permanent mai mare cu $0{,}3$-$0{,}6^{O}$ C fata de temperatura masurata oral.

Trebuie facuta diferenta intre febra si hipertermie. Ambele situatii se caracterizeaza prin cresterea temperaturii interne a organismului peste 37^{O}C, dar febra este o reactie nespecifica de aparare, pe cand hipertermia apare cand organismul se afla intr-un mediu supraincalzit,

mecanismele termolitice sunt depasite si centrii termoreglarii din hipotalamus nu mai controleaza temperatura organismului..

Febra se produce indiferent de temperatura mediului.

Reactia febrila este, in anumite limite, benefica pentru apararea organismului. Din acest motiv nu trebuie tratata orice reactie febrila moderata, ci tratamentul antipiretic se utilizeaza cand temperatura creste mult, de exemplu peste valori de 38,5-39^{O} C sau cand febra este greu tolerata de bolnav.

Studiile in vitro au demonstrat ca o reactie febrila care duce la cresterea moderata a temperaturii corpului are efecte favorabile in procesele de aparare :

- inhiba dezvoltarea bacteriilor.
- stimuleaza activarea limfocitelor T.
- stimuleaza producerea limfocitelor cu efect citotoxic.
- stimuleaza activarea limfocitelor B si productia de anticorpi.
- stimuleaza celulele fagocitare, granulocitele si macrofagele.

Reactia febrila este declansata cel mai frecvent de agentii infectiosi (bacterii, virusuri, paraziti), dar ea apare si in cazul unor zdrobiri tisulare, necroze, boli neoplazice (leucemii, boala Hodgkin), boli autoimune (lupusul eritematos sistemic), boli endocrine (hipertiroidia), etc.

Mecanismul general de producere a reactiei febrile presupune modificarea nivelului de echilibru al termostatului hipotalamic. Febra apare prin comutarea centrilor termoreglarii la un nivel superior de functionare. In prima faza a reactiei febrile creste termogeneza, in special prin stimularea fosforilarilor oxidative din mitocondriile celulelor musculare striate si este inhibata termoliza, in special prin vasoconstrictie tegumentara. Dezechilibrul intre termogeneza si termoliza in favoarea primeia duce la cresterea temperaturii corpului. Urmeaza faza de platou in care echilibrul dintre termogeneza si termoliza se restabileste la un nivel termic superior. Odata cu vindecarea bolii temperatura revine la valoarea normala, prin predominenta fenomenelor de termoliza.

Stimularea termostatului hipotalamic este produsa de o serie de substante pirogene de origine exogena si endogena.

Grupul pirogenilor exogeni cuprinde elemente structurale si produsi de metabolism ai microorganismelor si unele molecule biologic active. Prezentam in **Tabelul 1.12** cativa pirogeni exogeni.

TABEL 1.12 Exemple de pirogeni exogeni
- diverse virusuri : v.gripale, v.citomegalic - peptidoglicanii din peretele bacterian - muramilpeptidele rezultate din distrugerea peptidoglicanilor - endotoxinele sunt lipopolizaharide din peretele bacteriilor gram negative - enterotoxinele produse de stafilococul auriu - toxina eritrogenica produsa de streptococii de grup A - tuberculina la indivizii sensibilizati - complexele antigen-anticorp care activeaza complementul - anafilatoxinele : C3a si C5a - unele citokine : interleukina 2 (IL 2), interferonul gama (IFN gama)

Pirogenii exogeni nu actioneaza direct, ci produc eliberarea unor citokine cu rol de pirogeni endogeni. Acestea actioneaza la nivelul hipotalamusului si modifica activitatea centrilor termoreglarii.
Pirogenii endogeni sunt polipeptide produse de leucocite (in special monocite) si macrofage **(Tabel 1.13).**

Exista dovezi ca pirogenii endogeni actioneaza prin **cresterea sintezei de prostaglandine,** in special PG E2, la nivel hipotalamic. Acest proces explica efectul antipiretic al unor medicamente cum este aspirina care inhiba sinteza prostaglandinelor.

TABEL 1.13 Pirogenii endogeni
- interleukinele 1 : IL1 alfa si IL1 beta - factorul de necroza tumorala (TNF alfa) - limfotoxina (TNF beta) - interleukina 6 (IL6) - interferonul (IFN) alfa si beta

Citokinele

Citokinele sunt polipeptide asemanatoare structural cu hormonii proteici. Ele sunt produse imediat ca raspuns la infectii si au efecte multiple in stimularea si modularea reactiilor de aparare specifice si nespecifice.

Citokinele sunt produse de o mare varietate de celule **(Tabel 1.14)**, dar sursele principale sunt macrofagele si limfocitele activate. De aceea ele au mai fost numite monokine, respectiv limfokine.

TABEL 1.14 Celulele care produc citokine
- sistemul monocit-macrofag - limfocitele activate - celulele Langerhans - neutrofilele - keratinocitele - celulele corneei - epiteliul gingival - melanocitele - astroglia si microglia - neuronii hipotalamici - fibroblastii - celulele sinoviale - celulele endoteliale

Spre deosebire de anticorpi, care au structuri variabile in functie de diversitatea antigenelor, citokinele au structuri constante.

Citokinele sunt eliberate imediat ce toxinele sau alti produsi microbieni stimuleaza celulele imune. Ele produc o cascada de efecte antigen-nespecifice. Citokinele reprezinta una din primele linii de aparare antimicrobiana, care stimuleaza in continuare sistemele de aparare nespecifica si raspunsul imun specific.

Efectele citokinelor sunt extrem de complexe. Ele se exercita atat asupra diverselor tesuturi ale organismului, cat si asupra celulelor implicate in apararea imuna si apararea nespecifica **(Tabel 1.15, 1.16).**

TABEL 1.15 Efectele citokinelor asupra tesuturilor organismului	
Tesutul sau organul tinta	Efectele citokinelor
Hipofiza	-eliberare de ACTH, prolactina, endorfine
Hipotalamus	-reactie febrila
SNC	-somnolenta -eliberare de endorfine, de neuropeptide si neurotransmitatori
SN vegetativ	-eliberare de neurotransmitatori
Maduva hematogena	-neutrofilie
Ficat	-sinteza si eliberarea proteinelor de faza acuta
Muschi	-proteoliza si eliberare de aminoacizi
Fibroblasti	-sinteza de colagen
Limfocite T	-activare si productia de limfokine
Limfocite B	activare si productie de anticorpi
Neutrofile	-activare

TABEL 1.16 Efectele specifice ale citokinelor(I)	
Citokina	Efectele biologice
Interleukina 1	-activeaza limfocitele T -pirogen endogen -induce somnul -stimuleaza eliberarea ACTH si prolactinei din hipofiza -stimuleaza sinteza altor citokine -stimuleaza fibroblastii -activeaza macrofagele -stimuleaza reactia inflamatorie
TNF alfa (casectina)	-pirogen endogen -induce somnul -efect citotoxic pe unele celule tumorale -stimuleaza sinteza altor citokine -stimuleaza fibroblastii -activeaza macrofagele -stimuleaza reactia inflamatorie -induce casexie
TNF beta	-implicata in socul septic
Interleukina 2	-stimuleaza sinteza citokinelor -activeaza limfocitele T citotoxice -stimuleaza raspunsul imun umoral primar (cu IgM)
Interleukina 3	-stimuleaza celulele stem pluripotente si mastocitele
Interleukina 4	-stimuleaza proliferarea limfocitelor B activate si raspunsul imun umoral secundar (cu IgG) -stimuleaza sinteza de IgE la alergici

Interleukina 5	-stimuleaza diferentierea si inmultirea limfocitelor B si a eozinofilelor -stimuleaza apararea imuna de la nivelul mucoaselor prin sinteza de IgA
Interleukina 6	-stimuleaza productia si maturatia medulara a limfocitelor B, activarea lor si productia de anticorpi -efect antiflogistic prin stimularea sintezei hepatice de proteine de faza acuta
IFN gama	-activeaza macrofagele, celulele NK -actiune antivirala prin inhibarea transcrierii proteinelor virale
IFN alfa si beta	-activeaza macrofagele, celulele NK -induc febra -actiune antivirala prin inhibarea transcrierii proteinelor virale -stimuleaza prezentarea antigenelor endogene pe suprafata celulelor infectate prin intermediul MHC I
GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor de macrofage si granulocite)	-stimuleaza proliferarea medulara a neutrofilelor, eozinofilelor si monocitelor -activeaza PMN si macrofagele
GSF (factorul de stimulare a coloniilor de granulocite)	-stimuleaza proliferarea medulara a coloniilor de neutrofile
MSF (factorul de stimulare a coloniilor de macrofage)	-stimuleaza proliferarea medulara a coloniilor de monocite-macrofage

Complementul

Complementul este un sistem multienzimatic format in principal din cele 11 proteine ale caii clasice la care se adauga factorul B, factorul D si properdina din calea alterna.

Calea clasica functioneaza intermitent. Ea se declanseaza doar daca in mediul intern (lichid interstitial sau sange) apar complexe imune reprezentate de anticorpi atasati de membrana antigenelor corpusculate. Succesiv se activeaza componentele C1q, C1r, C1s, C4, C2 si C3. Componenta C3b activeaza factorii din secventa terminala : C5, C6, C7, C8, C9. Acesti factori formeaza un complex multienzimatic numit MAC (complexul de atac al membranei) care perforeaza membrana antigenului.

Calea alterna este mai veche filogenetic. Ea functioneaza permanent, la un nivel bazal scazut si produce continuu mici cantitati de C3b. Daca in mediul intern apar endotoxine, polizaharide bacteriene sau antigene corpusculate cum sunt bacteriile, calea alterna se poate activa la un nivel comparabil cu calea clasica.

Functiile sistemului complement sunt:

- opsonizeaza imunologic nespecific structurile non-self prin fragmentul C3b produs permanent pe calea alterna. Bacteriile opsonizate sunt fagocitate usor de macrofage, care poseda pe suprafata receptori pentru C3b;

- participa la fagocitoza complexelor imune solubile, care se comporta ca plase. In ochiurile plasei se prind elemente solubile, inclusiv C3b, produs continuu pe calea alterna. Atasarea C3b

favorizeaza captarea complexelor imune de macrofagele splenice care au receptori pentru IgG si pentru C3b;

- complexul de atac membranar (MAC) format pe calea clasica din C5b, C6, C7, C8 si C9 are structura tubulara.

El se depune pe membrana antigenelor corpusculate pe care o perforeaza. In acest fel se produce liza osmotica a antigenelor corpusculate: bacterii, hematii, trombocite.

- fragmentele C3a si C5a numite anafilatoxine au un efect proinflamator intens manifestat prin cresterea permeabilitatii capilare, vasodilatatie si chemotactism asupra neutrofilelor si monocitelor.

- complexul C5bC6C7 are un efect chemotactic intens, mai ales asupra PMN.

Celulele fagocitare

Fagocitoza este un proces biologic care duce la ingestia si distrugerea intracelulara a microorganismelor.

Celulele fagocitare sunt polimorfonucleare (PMN) si mononucleare. Dintre PMN cele mai importante sunt neutrofilele si mai putin eozinofilele.

PMN se formeaza si se maturizeaza in maduva hematogena, dupa care trec in sange. Acolo ele se impart intr-un sector marginat la endoteliu si un sector circulant. PMN persista in circulatie 1-2 zile, dupa care patrund intratisular unde mai traiesc 1-4 zile.

In citoplasma neutrofilelor se gasesc 2 tipuri de granule :

- lizozomii, care contin hidrolaze si fosfataze acide, proteine cationice si mari cantitati de mieloperoxidaza.

- granulele secundare, care contin fosfataza alcalina, lactoferina, lizozim.

Neutrofilele sunt foarte mobile datorita microfilamentelor si microtubulilor. Chemotaxia este mobilitatea directionata a PMN spre microorganismele din focarul infectios, indusa de produsii de catabolism bacterian si de alti factori biologici, mai ales C3a si complexul C5bC6C7.

Ingestia microorganismelor este favorizata de opsonizarea lor cu molecule de IgG. Ele sunt internalizate intr-o vacuola numita fagozom. Granulatiile PMN migreaza prin citoplasma, fuzioneaza cu fagozomul si elibereaza enzimele in interiorul lui. In cursul fagocitozei este stimulat si metabolismul oxidativ al PMN.

O mare parte din efectul bactericid se realizeaza prin productia de apa oxigenata si specii active de oxigen, cum este ionul superoxid.

Dupa distrugerea unui numar de germeni neutrofilele mor si intra in componenta puroiului.

Unele bacterii rezista atacului PMN, prin mai multe mecanisme :

- listeriile ies din fagozom inaintea fuziunii cu lizozomii si se inmultesc in citoplasma PMN.

- legionelele si chlamydiile inhiba fuziunea fagozom-lizozom.

- salmonelele si stafilococii aurii rezista enzimelor lizozomale.

Celulele fagocitare mononucleare apartin sistemului monocit-macrofag. Din monoblastii medulari se formeaza monocitele sanguine care au capacitate de fagocitoza. Acestea trec in tesuturi si se transforma local in macrofage.

Macrofagele au o serie de caracteristici :

- au viata lunga, de luni sau ani.

- in anumite conditii pot prolifera.

- au o capacitate foarte mare fagocitara, bactericida, virulicida si fungicida. Nu mor dupa ingestia si distrugerea microorganismelor, care se face in principal prin actiunea speciilor reactive de oxigen.

Macrofagele au functii complexe si in cadrul raspunsului imun, interactionand cu limfocitele T, eliberand citokine, etc.

Raspunsul imun umoral

Limfocitele B stimulate antigenic prolifereaza si se transforma in plasmocite care produc imunoglobuline sau anticorpi. Imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente in plasma, lichidul interstitial si secretii. Ele au proprietatea de a se combina specific cu antigenul declansator.

Anticorpii au urmatoarea structura de principiu :

- 2 lanturi grele H (heavy) identice intre ele, asociate prin punti disulfurice.

- 2 lanturi usoare L (light) identice intre ele, legate de lanturile H prin punti disulfurice. Lanturile usoare L au capetele N-terminale in aceeasi directie cu lanturile H.

Fiecare lant are 2 parti, variabila si constanta.

Partea variabila a lantului H se asociaza cu cea a lantului L si formeaza situsul combinativ pentru antigen. Acest situs confera specificitatea imunoglobulinei. Fiecare monomer de imunoglobulina are 2 situsuri combinative pentru antigen identice. Ele se noteaza cu **Fab** sau fragmentul de legare a antigenului.

Partea constanta cuprinde restul lanturilor si se noteaza cu **Fc.** Secventele de aminoacizi din fragmentele Fc sunt constante pentru fiecare clasa de imunoglobuline. Portiunile constante din lanturile H sunt responsabile de actiunile biologice ale imunoglobulinelor :

- activarea cascadei complementului pe calea clasica.

- fixarea lor de membranele unor celule prin intermediul unor receptori specifici. Prin fixarea de celule (neutrofile, macrofage, limfocite B) anticorpii stimuleaza anumite functii celulare.

- traversarea placentei.

Exista 5 izotipuri de imunoglobuline : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Dintre ele au rol protectiv IgG, IgM si IgA.

IgM sunt pentameri si caracterizeaza raspunsul imun umoral primar.

IgG sunt monomeri si caracterizeaza raspunsul imun umoral secundar.

IgA se gasesc in ser si in secretii. IgA secretorii sunt dimeri si ofera protectie la nivelul mucoaselor, in special digestiva si bronsica.

Prezentam in **Tabelul 1.17** principalele proprietati ale celor 3 izotipuri de imunoglobuline cu rol de protectie la individul normal.

TABEL 1.17 Proprietatile imunoglobulinelor			
	IgG	**IgM**	**IgA**
-greutate moleculara (KD)	150	900	160
-pasaj transplacentar	++	-	-
-nivel seric (g/l)	8-16	0,5-1,5	0,6-3
-semiviata (zile)	21	5	6
-activarea complementului	++	+++	-
-activitate de opsonizare	+++	+	-
-neutralizare virala	+++	++	+++

Anticorpii au mai multe functii :

- anticorpii antitoxici neutralizeaza toxinele bacteriene, mai ales exotoxinele. De aceea ei au un rol determinant in protectia fata de bolile produse de exotoxine, cum sunt tetanosul sau difteria.

- anticorpii bactericizi au efect de liza a unor bacterii gram negative, cum sunt neisseriile. Procesul se desfasoara prin activarea complementului pe calea clasica.

- anticorpii intervin in citotoxicitatea celulara anticorp-dependenta prin fixarea cu capatul Fab de antigenele de pe suprafata celulei tinta. Capatul Fc se fixeaza de celulele citotoxice (NK, limfocite T citotoxice) care produc liza celulei tinta.

- rol de opsonizare a bacteriilor cu dezvoltare extracelulara. Anticorpii se fixeaza de bacterii prin capatul Fab, iar capatul Fc se fixeaza pe suprafata neutrofilelor care fagociteaza bacteriile.

- anticorpii pot inactiva unele virusuri surprinse extracelular. In acest mod se opreste diseminarea infectiei si se dobandeste imunitatea dupa infectii ca varicela, rujeola, rubeola.

- IgA inhiba aderenta bacteriana la mucoase si neutralizeaza virusurile la acest nivel.

Raspunsul imun celular

Imunitatea mediata celular are rolul de distrugere a celulelor non-self. In aceasta categorie intra :

- celulele infectate cu microorganisme cu dezvoltare intracelulara : virusuri, bacterii cum sunt Mycobacteriile, Listeria, Brucella, Legionella, fungi, protozoare.

- celulele canceroase.

- grefele si transplantele.

La raspunsul imun celular participa limfocitele T citotoxice, NK (natural killer) si K (kiler). Acestea recunosc celulele non-self prin mecanisme diferite, dar le distrug printr-un mecanism comun, prin citotoxicitate extracelulara. Ele elibereaza niste mediatori care lezeaza membranele celulelor tinta si acestea sunt distruse prin liza osmotica.

Raspunsul imun celular difera in functie de tipul microorganismului cu dezvoltare intracelulara.

Antigenele virale intra in categoria antigenelor endogene si sunt prezentate pe suprafata celulelor infectate prin intermediul moleculelor de prezentare MHC I. Limfocitele T citotoxice recunosc antigenele prezentate prin receptorii specifici TCR (T-cell receptor). Fiecare antigen este recunoscut doar de o clona specifica de limfocite T, care poseda pe suprafata TCR corespunzator. In cursul vietii organismul vine in contact cu o mare varietate de antigene, de ordinul milioanelor, iar

recunoasterea lor se face prin milioane de clone diferite de limfocite T citotoxice. In concluzie limfocitele T citotoxice fac recunoastere imunologic sau antigen specifica.

Impotriva celulelor infectate viral exista si o citotoxicitate naturala, exercitata de celulele NK care recunosc nespecific celulele infectate prin receptorii NKR si le distrug.

Protectia contra bacteriilor cu dezvoltare intracelulara este asigurata in special prin cooperarea dintre limfocitele T si macrofage. Unele microorganisme cum sunt Mycobacteriile, Listeria, Salmonella, Brucella, Legionella, Chlamydia, au capacitatea sa supravietuiasca si sa prolifereze in vacuolele fagocitare ale macrofagelor. In acest caz se activeaza limfocitele T helper care produc citokine (in special IFN gama si TNF alfa) care activeaza macrofagele. Macrofagele activate reusesc sa distruga germenii intracelulari.

Imunitatea antibacteriana

In apararea specifica antibacteriana intervin anticorpii si limfocitele T.

1) anticorpii:

Raspunsul imun umoral este responsabil de apararea contra bacteriilor cu dezvoltare extracelulara si a bacteriilor toxigene.

Activitatea anticorpilor se manifesta prin :

- neutralizarea toxinelor bacteriene, ca in cazul tetanosului, difteriei, botulismului.

- favorizarea fagocitozei, prin acoperirea bacteriilor cu IgG care se numesc in acest caz **opsonine**. Fragmentul Fc al IgG se ataseaza de receptorii specifici de pe suprafata celulelor fagocitare. Opsonizarea este importanta in infectiile cu germeni gram pozitivi (pneumococ, stafilococ) si gram negativi (Haemophilus, E.Coli).

- liza bacteriilor: IgM si unele subclase de IgG, mai ales IgG3, lizeaza peretele bacterian prin declansarea caii alterne a complementului. Acest mecanism este eficace in cazul unor bacterii ca Salmonella, Shigella, vibrionul holeric, enterobacterii, Neisserii.

- imunitatea locala a tubului digestiv si a mucoasei respiratorii este asigurata de IgA secretorii.

2) imunitatea celulara

Imunitatea mediata celular actioneaza in cazul bacteriilor cu dezvoltare intracelulara capabile sa prolifereze in vacuolele din citoplasma macrofagelor : Mycobacterii, Listeria, Salmonella, Brucella, Legionella, precum si a Chlamydiilor.

Limfocitele T elibereaza citokine care stimuleaza inflamatia locala, permitand infiltrarea tesutului infectat cu fagocite mononucleare si activeaza macrofagele. Activarea macrofagelor se manifesta prin cresterea capacitatii de fagocitoza, stimularea productiei de radicali liberi de oxigen si de enzime, cresterea expresiei receptorilor prin care macrofagele se ataseaza de celulele tinta infectate. Macrofagele activate pot distruge aceste microorganisme.

Imunitatea antivirala

Imunitatea antivirala eset asigurata prin interventia mecanismelor umorale si celulare.

1) anticorpii

IgA secretorii de la nivelul mucoaselor au efect de protectie in special contra virusurilor respiratorii si a enterovirusurilor.

Daca virusurile ajung in mediul intern, ele sunt accesibile imunoglobulinelor doar in faza de viremie, inainte de a patrunde in celule. Anticorpii antivirali actioneaza prin :

- blocarea fixarii virale pe receptorii celulari,
- liza anvelopei virale prin activarea complementului pe calea clasica,
- opsonizarea virusurilor si favorizarea fagocitozei de catre PMN.

Pentru unele boli cum sunt rubeola, rujeola, oreionul si varicela anticorpii confera protectie durabila contra unei noi viremii.

In cazul infectiei HIV anticorpii neutralizanti apar rapid dupa infectie, dar devin ineficienti din cauza variabilitatii genetice mari a virusului, care-i modifica structura antigenica.

2) imunitatea celulara

Aceasta este reprezentata in special prin actiunea limfocitelor T citotoxice care recunosc prin receptorii TCR antigenele virale expuse pe suprafata celulelor infectate de catre moleculele MHC I. Limfocitele lizeaza celula infectata, iar resturile celulare sunt fagocitate de macrofagele activate.

In apararea antivirala intervin si limfocitele K si NK, care recunosc nespecific celulele infectate.

Imunitatea antiparazitara

In infectiile cu protozoare cum sunt Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii sau Leishmania donovani apararea este asigurata in principal de imunitatea celulara.

Imunitatea celulara intervine si in infectiile cu metazoare, de exemplu in ciclul intern al autoinfestarii cu Strongiloides stercoralis.

Imunitatea antifungica

Apararea contra fungilor este asigurata de barierele anatomice, fagocitoza si imunitatea celulara.

Infectiile cu Candida sunt impiedicate de imunitatea celulara de la nivelul pielii si mucoaselor. Unele din manifestarile curente la bolnavii cu deficit al imunitatii celulare sunt candidozele cronice cutaneomucoase si orofaringiene.

Fagocitoza joaca un rol important in protectia contra infectiilor cu Candida si Aspergillius. Bolile care implica deficite functionale ale neutrofilelor se insotesc de infectii grave si sistemice cu acesti fungi.

1.4. MANIFESTARI CLINICE ALE INFECȚIILOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecția este rezultatul agresiunii organismului de către bacterii, virusuri, paraziți sau levuri, în urma căreia apar alterări anatomice şi funcționale, manifestări clinice şi biologice rezultate din dezechilibrul între virulența agentului patogen şi capacitățile de rezistență ale gazdei, foarte variabile în funcție de factorii de teren.

Infecțiile oportuniste sunt datorate unor microorganisme puțin sau deloc virulente în mod natural, dar apar la indiviziicu anomalii ale rezistenței la infecții.

Rezultatele infecției

Manifestări subclinice (latente)

• infecția inaparentă - asimptomatica;

- **diagnostic de laborator**: izolarea agentului patogen, modificări imunologice, urmate de imunitate specifică;

- **fenomenul de iceberg** în bolile infecțioase: proporția formelor inaparente, față de cele clinice poate fi de 100-200/1 (poliomielită);

- **imunizarea ocultă** a populației;

• boala subclinică

- tulburări funcționale şi leziuni organice fără expresie clinică;
- apar complicații şi cronicizare (criză posthepatitică, nefrită postinfecțioasă);
- teste de laborator;

• infecția latentă - asimptomatică

- microbi persistenți;
- fără multiplicare microbiana - spori de bacili tetanici în cicatricile după plăgi;
- cu incubație prelungită - luni, ani (paludism, amibiază);
- i. durabile, cu recidive (tuberculoză, bruceloză);
- i. virale cu toleranță imunologică (hepatita cu VHB);
- i. virale de lungă durată (herpes recidivant, herpes zoster, CMV, rubeola congenitală);
- i. virale oncogene (VEB, CMV, v. hepatitice B, C, D, G);

• infecții virale cu evoluție lentă

- virusuri lente (Slow-virus);
- b. scrapie la oi, b. Kuru;
- encefalopatia Creutzfeld-Jakob - prioni;
- PESS (panencefalita sclerozantă subacută) - v. rujeolic;

• purtător de germeni

- multiplicare locală a germenilor;
- depistare prin examene de laborator;
- indivizi "aparent sănătoşi" cu modificări patologice locale discrete (b. dizenteric, b. tific, b. difteric);

Manifestări clinice

• infecția locală

- cantonarea şi multiplicarea agentilor infecțioşi la poarta de intrare;
- furuncul stafilococic, pustula malignă;
- evolutie: vindecare, propagare regională sau diseminare la distanță;

• infecția de focar

- evoluție cronică cu tulburari la distanță: otomastoidită, sinuzită, colecistită;

• infecția regională

- în teritoriul aferent porții de intrare;
- i. cu. g. piogeni cu limfangită şi adenită satelită;
- tularemie - formă ganglionara;

• boala infecțioasă generală (sistemică)

- diseminarea microbilor în țesuturi şi organe;

• boala infecțioasă ciclică;

- cu evoluție regulată în mai multe perioade: de incubație, debut, de stare, declin, şi convalescență (imunitate specifică);
- rujeola, rubeola, varicela, scarlatina;
- febra tifoidă, poliomielita;

• septicemia

- evoluție clinică neregulată, imprevizibilă, gravă;
- poarta de intrare, focar septic, bacteriemie, metastaze septice;

• şocul infecțios

- exotoxine, endotoxine;
- însoțeşte infecțiile grave generale;

• infecția cronică

- germeni persistenți îndelungat în organism ;
- dizenterie cronică, bruceloză cronică;
- hepatite virale cronice B, C, D, G;
- toxoplasmoza, malaria;
- forme clinice ondulante cu multe recăderi: hepatita cronică B, D.

Manifestări locale şi generale

• inflamația - reacția de apărare locală;

- vasodilatație importantă;
- substanțe vasoactive: histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine;
- migrare leucocitară, diapedeză;
- tulburări metabolice: acidoză, hipoxie, enzime proteolitice;
- limfokine, factorii complementului, plasmina;
- rubor, tumor, calor, dolor, et functio lesa;
- supurație, false membrane, cazeificare, fibroză;

• efecte toxice

- tulburări funcționale şi leziuni organice;

- exotoxine: tetanică, botulinică, difterică, eritrotoxină streptococică;

- endotoxine: BGN, eliberate prin liză bacteriană;

- efecte toxice ale toxinelor bacteriene:

- botulism: toxina împiedică sinteza sau eliberarea de acetil-colină la nivelul terminațiilor nervoase;

- tetanos: toxina blochează inhibiția sinapselor în SNC;

- difterie: toxina împiedică sinteza proteinelor în celule susceptibile: cardiace;

- şoc endotoxinic cu BGN;

- febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, şoc, tulburări nervoase, moarte;

- holeră - activarea sistemului cAMP, cu adenilciclază - secreția intestinală crescută de lichide şi electroliți;

- efecte toxice virale (gripă) - prin distrugere celulară;

- efecte toxice fungice (rare);

• **febra**

- pirogenii exogeni ai agenților infectioşi produc activarea leucocitelor ;

- din leucocite apar pirogenul endogen (interleukina-1) cu acțiune pe hipotalamusul anterior - centrul termoreglator;

- sinteza de prostaglandină E şi de monoamine în vecinătatea centrului termoreglator duce la apariția febrei;

- activitatea centrului vasomotor - vasoconstricție, frisoane;

- **antipireticele**: paracetamol, acid acetilsalicilic, **inhibă prostaglandinele E** în hipotalamus;

- **corticosteroizii** reduc formarea de pirogen endogen;

• **manifestări cutanate**

- inoculare directă: erizipel, antrax;

- diseminare hematogenă, limfogenă;

- răspândire cutanată;

- leziuni elementare primare: maculă, papulă, veziculă, flictenă şi secundare: escoriații, ulcerații;

• **modificări hematologice**

- i. bacteriene: leucocitoză, neutrofilie, eozinopenie;

- febra tifoidă: leucopenie, neutropenie, aneozinofilie;

- helmintiaze: eozinofilie;

- tuse convulsivă: limfocitoză;

- anemie intrainfecțioasă;

- **sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD)** obstrucția vaselor mici cu trombusuri de fibrină - trombocitopenie şi consum cu prăbuşirea factorilor de coagulare;

- tablou clinic grav cu erupții hemoragice, şoc, hemoragii interne, olio-anurie, detresă respiratorie, comă;

- scăderea dramatică a factorilor coagulării: II, V, VII, X, fibrinogen, trombocitopenie 50.000-100.000/mmc, anemie hemolotică, produşi de degradare a fibrinei în ser.

- necroze şi hemoragii în organe ;

- apare în rujeolă, arboviroze hemoragice, rickettsioze, septicemii cu BGN, meningococemie, malarie;

• tulburări metabolice

- predominența catabolismului (febră);

- tulburări ale echilibrului hidroelectrolotic şi acido-bazic (SDA în boli diareice);

- în insuficiența hepatică şi renală - acumulări de substanțe toxice: ioni de amoniu, uree (hepatite acute virale, leptospiroze);

- hipoxie - detresă respiratorie (VSR);

• hipersensibilizarea membranelor

- exotoxine (stafilococ, streptococ);

- multiplicare endotelială (rickettsii);

- histamina rezultată din distrugeri celulare;

- edem celular;

• fenomene mecanice-ruperea capilarelor: hemoragii cutanate: tifos exantematic;

- hemoragii intestinale: dizenteria bacteriană şi amibiană;

- hemoragii capilare: coma malarică;

- micoze sistemice;

• fenomene alergice

- hipersensibilizare;

- reacții alergice de:

-tip imediat - (anticorpi serici) şoc anafilactic;

- tip întârziat -(sensibilizare celulară) IDR la tuberculină 24-72h;

• complexe antigen + anticorp

- i. virale - febre hemoragice, mononucleoza infecțioasă, hepatita cu VHB;

- i. bacteriene - meningococemie cu artrită şi vasculită, GNDA poststreptococică;

- parazitoze - malarie toxoplasmoză;

• r. mediate celular-tardive

- limfocite T sensibilizate şi macrofage;

- alergie la tuberculină, brucelină, histoplasmină;

- bruceloză, salmoneloze, tularemie, encefalite, i. fungice, helmintiaze;

• fenomene autoimune

- autoanticorpi față de antigene self;

- secluzia de antigene;

- activarea celulelor B non-tolerante;

- dereglarea activității limfocitelor T;

- scăderea activității celulelor T supresive: encefalomielite alergice, LED; sindrom Sjogren, hepatita cronică activă autoimună;

- activitate crescută a celulelor T supresive: lepra lepromatoasă, tuberculoza fulminantă, candidoză, mononucleoza infecțioasă.

Dinamica procesului infecțios

• **poarta de intrare**

- digestivă - b. tific, v. holeric;
- inoculare sanguină- malarie, hepatită B, C, D, G;
- receptori celulari specifici;
- mucoase - boli aerogene;
- tegumente:- insecte hematofage; escoriații (b. tetanic);
- reacții inflamatorii locale (şancru de inoculare);
- proces infecțios local (furuncul);

• **diseminarea** agenților infecțioşi

- extindere **locală** în suprafață: erizipel, sau în profunzime - perforație intestinală tifică;
- extindere **regională** - limfatică (coci piogeni);
- diseminare **sanguină**: bacteriemie, septicemie, viremie;
- diseminare **nervoasă**: rabie, poliomielită.

• **boala infecțioasă ciclică**

- **perioada de incubație**
  - intervalul de timp scurs de la momentul infectant până la debutul bolii;
  - mută clinic;
  - multiplicare şi diseminare a germenilor, elaborare de toxine;
  - clasificarea bolilor infecțioase cu:
  - incubație **scurtă**: 1-7 zile (antrax, difterie, erizipel, gripă, holeră, scarlatină);
  - incubație **medie**: 8-21 zile, (bruceloză, febră tifoidă, oreion, tetanos, tuse convulsivă, varicelă);
  - incubație **lungă**: (ambiază, hepatită cu VHB, leishmanioză, lepră, rabie);
- **perioada de invazie- debutul** bolii preeruptivă, preicterică, preparalitică);
- **perioada de stare** - cu manifestări caracteristice: simptome, sindroame, complicații;
- **perioada de declin** - evoluție favorabilă;
- **perioada de convalescență** - instalarea imunității specifice;
- **Evoluția**: vindecare, cronicizare, deces;
- **Vindecare**: completă, cu sechele, cu stare de purtător.

1.4. MANIFESTARI CLINICE ALE INFECȚIILOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecția este rezultatul agresiunii organismului de către bacterii, virusuri, paraziți sau levuri, în urma căreia apar alterări anatomice şi funcționale, manifestări clinice şi biologice rezultate din dezechilibrul între virulența agentului patogen şi capacitățile de rezistență ale gazdei, foarte variabile în funcție de factorii de teren.

Infecțiile oportuniste sunt datorate unor microorganisme puțin sau deloc virulente în mod natural, dar apar la indiviziicu anomalii ale rezistenței la infecții.

Rezultatele infecției

Manifestări subclinice (latente)

• infecția inaparentă - asimptomatica;

- **diagnostic de laborator**: izolarea agentului patogen, modificări imunologice, urmate de imunitate specifică;

- **fenomenul de iceberg** în bolile infecțioase: proporția formelor inaparente, față de cele clinice poate fi de 100-200/1 (poliomielită);

- **imunizarea ocultă** a populației;

• boala subclinică

- tulburări funcționale şi leziuni organice fără expresie clinică;
- apar complicații şi cronicizare (criză posthepatitică, nefrită postinfecțioasă);
- teste de laborator;

• infecția latentă - asimptomatică

- microbi persistenți;
- fără multiplicare microbiana - spori de bacili tetanici în cicatricile după plăgi;
- cu incubație prelungită - luni, ani (paludism, amibiază);
- i. durabile, cu recidive (tuberculoză, bruceloză);
- i. virale cu toleranță imunologică (hepatita cu VHB);
- i. virale de lungă durată (herpes recidivant, herpes zoster, CMV, rubeola congenitală);
- i. virale oncogene (VEB, CMV, v. hepatitice B, C, D, G);

• infecții virale cu evoluție lentă

- virusuri lente (Slow-virus);
- b. scrapie la oi, b. Kuru;
- encefalopatia Creutzfeld-Jakob - prioni;
- PESS (panencefalita sclerozantă subacută) - v. rujeolic;

• purtător de germeni

- multiplicare locală a germenilor;
- depistare prin examene de laborator;
- indivizi "aparent sănătoşi" cu modificări patologice locale discrete (b. dizenteric, b. tific, b. difteric);

Manifestări clinice

• infecția locală

- cantonarea şi multiplicarea agentilor infecțioşi la poarta de intrare;
- furuncul stafilococic, pustula malignă;
- evolutie: vindecare, propagare regională sau diseminare la distanță;

• infecția de focar

- evoluție cronică cu tulburari la distanță: otomastoidită, sinuzită, colecistită;

• infecția regională

- în teritoriul aferent porții de intrare;
- i. cu. g. piogeni cu limfangită şi adenită satelită;
- tularemie - formă ganglionara;

• boala infecțioasă generală (sistemică)

- diseminarea microbilor în țesuturi şi organe;

• boala infecțioasă ciclică;

- cu evoluție regulată în mai multe perioade: de incubație, debut, de stare, declin, şi convalescență (imunitate specifică);
- rujeola, rubeola, varicela, scarlatina;
- febra tifoidă, poliomielita;

• septicemia

- evoluție clinică neregulată, imprevizibilă, gravă;
- poarta de intrare, focar septic, bacteriemie, metastaze septice;

• şocul infecțios

- exotoxine, endotoxine;
- însoțeşte infecțiile grave generale;

• infecția cronică

- germeni persistenți îndelungat în organism ;
- dizenterie cronică, bruceloză cronică;
- hepatite virale cronice B, C, D, G;
- toxoplasmoza, malaria;
- forme clinice ondulante cu multe recăderi: hepatita cronică B, D.

Manifestări locale şi generale

• inflamația - reacția de apărare locală;

- vasodilatație importantă;
- substanțe vasoactive: histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine;
- migrare leucocitară, diapedeză;
- tulburări metabolice: acidoză, hipoxie, enzime proteolitice;
- limfokine, factorii complementului, plasmina;
- rubor, tumor, calor, dolor, et functio lesa;
- supurație, false membrane, cazeificare, fibroză;

• efecte toxice

- tulburări funcționale şi leziuni organice;
- exotoxine: tetanică, botulinică, difterică, eritrotoxină streptococică;
- endotoxine: BGN, eliberate prin liză bacteriană;
- efecte toxice ale toxinelor bacteriene:
  - botulism: toxina împiedică sinteza sau eliberarea de acetil-colină la nivelul terminațiilor nervoase;
  - tetanos: toxina blochează inhibiția sinapselor în SNC;
  - difterie: toxina împiedică sinteza proteinelor în celule susceptibile: cardiace;
  - şoc endotoxinic cu BGN;
  - febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, şoc, tulburări nervoase, moarte;
  - holeră - activarea sistemului cAMP, cu adenilciclază - secreția intestinală crescută de lichide şi electroliți;
- efecte toxice virale (gripă) - prin distrugere celulară;
- efecte toxice fungice (rare);

• febra

- pirogenii exogeni ai agenților infectioşi produc activarea leucocitelor ;
- din leucocite apar pirogenul endogen (interleukina-1) cu acțiune pe hipotalamusul anterior - centrul termoreglator;
- sinteza de prostaglandină E şi de monoamine în vecinătatea centrului termoreglator duce la apariția febrei;
- activitatea centrului vasomotor - vasoconstricție, frisoane;
- **antipireticele**: paracetamol, acid acetilsalicilic, **inhibă prostaglandinele E** în hipotalamus;
- **corticosteroizii** reduc formarea de pirogen endogen;

• manifestări cutanate

- inoculare directă: erizipel, antrax;
- diseminare hematogenă, limfogenă;
- răspândire cutanată;
- leziuni elementare primare: maculă, papulă, veziculă, flictenă şi secundare: escoriații, ulcerații;

• modificări hematologice

- i. bacteriene: leucocitoză, neutrofilie, eozinopenie;
- febra tifoidă: leucopenie, neutropenie, aneozinofilie;
- helmintiaze: eozinofilie;
- tuse convulsivă: limfocitoză;
- anemie intrainfecțioasă;
- **sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD)** obstrucția vaselor mici cu trombusuri de fibrină - trombocitopenie şi consum cu prăbuşirea factorilor de coagulare;
- tablou clinic grav cu erupții hemoragice, şoc, hemoragii interne, olio-anurie, detresă respiratorie, comă;

- scăderea dramatică a factorilor coagulării: II, V, VII, X, fibrinogen, trombocitopenie 50.000-100.000/mmc, anemie hemolotică, produşi de degradare a fibrinei în ser.

- necroze şi hemoragii în organe ;

- apare în rujeolă, arboviroze hemoragice, rickettsioze, septicemii cu BGN, meningococemie, malarie;

• tulburări metabolice

- predominența catabolismului (febră);

- tulburări ale echilibrului hidroelectrolotic şi acido-bazic (SDA în boli diareice);

- în insuficiența hepatică şi renală - acumulări de substanțe toxice: ioni de amoniu, uree (hepatite acute virale, leptospiroze);

- hipoxie - detresă respiratorie (VSR);

• hipersensibilizarea membranelor

- exotoxine (stafilococ, streptococ);

- multiplicare endotelială (rickettsii);

- histamina rezultată din distrugeri celulare;

- edem celular;

• fenomene mecanice-ruperea capilarelor: hemoragii cutanate: tifos exantematic;

- hemoragii intestinale: dizenteria bacteriană şi amibiană;

- hemoragii capilare: coma malarică;

- micoze sistemice;

• fenomene alergice

- hipersensibilizare;

- reacții alergice de:

-tip imediat - (anticorpi serici) şoc anafilactic;

- tip întârziat -(sensibilizare celulară) IDR la tuberculină 24-72h;

• complexe antigen + anticorp

- i. virale - febre hemoragice, mononucleoza infecțioasă, hepatita cu VHB;

- i. bacteriene - meningococemie cu artrită şi vasculită, GNDA poststreptococică;

- parazitoze - malarie toxoplasmoză;

• r. mediate celular-tardive

- limfocite T sensibilizate şi macrofage;

- alergie la tuberculină, brucelină, histoplasmină;

- bruceloză, salmoneloze, tularemie, encefalite, i. fungice, helmintiaze;

• fenomene autoimune

- autoanticorpi față de antigene self;

- secluzia de antigene;

- activarea celulelor B non-tolerante;

- dereglarea activității limfocitelor T;

- scăderea activității celulelor T supresive: encefalomielite alergice, LED; sindrom Sjogren, hepatita cronică activă autoimună;

- activitate crescută a celulelor T supresive: lepra lepromatoasă, tuberculoza fulminantă, candidoză, mononucleoza infecțioasă.

Dinamica procesului infecțios

• poarta de intrare

- digestivă - b. tific, v. holeric;
- inoculare sanguină- malarie, hepatită B, C, D, G;
- receptori celulari specifici;
- mucoase - boli aerogene;
- tegumente:- insecte hematofage; escoriații (b. tetanic);
- reacții inflamatorii locale (şancru de inoculare);
- proces infecțios local (furuncul);

• diseminarea agenților infecţioşi

- extindere **locală** în suprafață: erizipel, sau în profunzime - perforație intestinală tifică;
- extindere **regională** - limfatică (coci piogeni);
- diseminare **sanguină**: bacteriemie, septicemie, viremie;
- diseminare **nervoasă**: rabie, poliomielită.

• boala infecțioasă ciclică

- **perioada de incubație**
  - intervalul de timp scurs de la momentul infectant până la debutul bolii;
  - mută clinic;
  - multiplicare şi diseminare a germenilor, elaborare de toxine;
  - clasificarea bolilor infecțioase cu:
  - incubație **scurtă**: 1-7 zile (antrax, difterie, erizipel, gripă, holeră, scarlatină);
  - incubație **medie**: 8-21 zile, (bruceloză, febră tifoidă, oreion, tetanos, tuse convulsivă, varicelă);
  - incubație **lungă**: (ambiază, hepatită cu VHB, leishmanioză, lepră, rabie);
- **perioada de invazie- debutul** bolii preeruptivă, preicterică, preparalitică);
- **perioada de stare** - cu manifestări caracteristice: simptome, sindroame, complicații;
- **perioada de declin** - evoluție favorabilă;
- **perioada de convalescență** - instalarea imunității specifice;
- **Evoluția**: vindecare, cronicizare, deces;

-**Vindecare**: completă, cu sechele, cu stare de purtător.

1.5. BACTERIEMIE, SEPTICEMIE SI SOC TOXICOSEPTIC

Dr. Sorin Ştefan Arama, Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Concepția fiziopatologica moderna reuneste sub termenul de “stare infectioasa grava” stadiile evolutive ale unui proces infectios care depaseste mijloacele de aparare ale gazdei: sepsisul (sindromul septic de mica severitate), sindromul septic sever si socul toxicoseptic în **Tabel 1.18**

Aceste stari infectioase grave sunt obligatoriu precedate de o bacteriemie.

TABEL 1.18 Definitii	
Starea patologica	**Criteriile de diagnostic**
bacteriemie	hemoculturi pozitive
RSPA sau SRIS	cel putin 2 criterii dintre : - temperatura > 38^{o}C sau < 36^{o}C - frecventa cardiaca > 90/min - frecventa respiratorie > 20/min sau $PaCO_2$ < 32 mm Hg - leucocitoza > 12 000/mmc sau leucopenie < 4 000/mmc - eventual trombocitopenie
sepsis (sindrom septic de mica severitate)	RSPA + infectie confirmata, cu bacteriemie
sindrom septic sever (sepsis sever)	criteriile pt sepsis + semne de disfunctie a cel putin unui organ: - hipotensiune : TAs < 90 mm Hg sau cu 40 mm Hg sub valoarea normala a bolnavului) fara alte cauze cardio-vasculare - hipoxemie (PaO_2 < 60 mm Hg) fara explicatie - acidoza lactica > 1,6 mmol/l - oligurie < 0,1 ml/kgc timp de cel putin 1 h sau < 500 ml/zi - alterarea starii de constienta - coagulopatie
soc toxicoseptic	criteriile sindromului septic sever + hipotensiune persistenta in conditiile echilibrarii volemice adecvate, necesitand medicatie inotropa sau vasoactiva

1.5.1. BACTERIEMIA

Bacteriemia reprezinta prezenta bacteriilor viabile in fluxul circulator. Ea se confirma prin izolarea in hemoculturi a unui germen patogen.

Bacteriile patrund in circulatie dintr-un focar infectios, cel mai frecvent pe cale venoasa. Focarele septice pot fi apicale dentare, amigdaliene, sinusale, otice, tegumentare, din caile respiratorii, din tractul biliar, urinar sau genital.

Diseminarea hematogena apare in timpul manevrelor stomatologice, ORL, al maltratarii furunculelor, la cateterizari venoase, interventii chirurgicale (in special pe colon si cai urinare), avorturi septice, manevre invazive (intubatii, bronhoscopii, sondaj urinar, endoscopii), etc.

S-a demonstrat ca pot apare bacteriemii chiar dupa masticatie, periaj si detartraj dentar.

Bacteriemiile pot evolua :

- tranzitoriu si asimptomatic. Aceasta este eventualitatea cea mai frecventa la individul sanatos.
- cu manifestari clinice benigne si tranzitorii (frison, febra).
- spre sepsis si soc toxicoseptic.
- spre endocardita bacteriana, in special la bolnavii cu cardiopatii cu risc.

Atragem atentia ca bacteriemiile apar frecvent in timpul **manevrelor stomatologice**, chiar a celor putin traumatizante, si reprezinta un factor de risc major la pacientii cu anumite cardiopatii, care pot face endocardite infectioase. La acesti pacienti este obligatorie profilaxia cu antibiotice conform schemelor standard inaintea interventiilor stomatologice **(Tabel 1.19)**.

TABEL 1.19 Cardiopatiile cu risc de endocardita infectioasa	
Cardiopatii cu risc inalt	Alte cardiopatii cu risc
- valvulopatii reumatismale - proteze valvulare - cardiopatii congenitale cianogene - antecedente de endocardita infectioasa	- prolaps de valva mitrala cu insuficienta mitrala si/sau ingrosare valvulara - bicuspidie aortica - cardiopatii congenitale non-cianogene, cu exceptia defectului septal atrial - cardiomiopatii obstructive - pace-maker - sunturi arterio-venoase - catetere intravasculare

Majoritatea bacteriemiilor cu punct de plecare bucodentar sunt cu streptococi alfa-hemolitici, numiti si S. viridans sau S. negrupabili. Recent streptococii din aceasta clasa au fost notati cu initialele “or”, existand 6 tipuri **(or 1-6)**.

Necesita profilaxie antibiotica urmatoarele manevre : extractiile dentare, detartrajul si orice manevra bucodentara sangeranda.

Schemele de chimioprofilaxie a endocarditelor bacteriene inaintea manevrelor stomatologice in ambulator sunt (dupa POPI, 1997):

Bolnav nealergic la beta-lactamine : Amoxicilina, 3g per os in priza unica cu o ora inaintea manevrei. Bolnav alergic la beta-lactamine: Clindamicina 600 mg sau Eritromicina 2 g per os in priza unica cu o ora inaintea manevrei

Schemele de chimioprofilaxie a endocarditelor bacteriene la bolnavii spitalizati care necesita manevre stomatologice mai agresive sau interventii chirurgicale buco-maxilo-faciale sunt 5 (dupa POPI, 1997):

Bolnav nealergic la beta-lactamine: Amoxicilina, 2g i.v. intr-o microperfuzie in timp de 30 min cu o ora inaintea manevrei urmata de 1 g per os la 6 ore dupa manevra. Bolnav alergic la beta-lactamine: Vancomicina 1 g i.v. intr-o microperfuzie in timp de 60 min cu o ora inaintea manevrei.

1.5.2. SEPSISUL SI SINDROMUL SEPTIC SEVER

Termenii de sepsis si sindrom septic sever tind sa inlocuiasca termenul clasic de septicemie.

Septicemia este definita ca o infectie bacteriana generalizata, de mare gravitate, care in absenta tratamentului se agraveaza progresiv si duce la moartea bolnavului.

Sindromul septicemic se caracterizeaza prin :

- existenta unei porti de intrare a bacteriei,
- un focar septic primar in vecinatatea portii de intrare, de unde germenii patrund continuu sau intermitent in sange,
- metastaze septice.

Conceptul de septicemie este criticat de specialistii din terapia intensiva deoarece :

- nu totdeauna sunt evidentiate poarta de intrare, pasajul sanguin al germenilor si metastazele septice,
- nu precizeaza stadiile de agravare progresiva si nu diferentiaza situatii cu prognostic mult diferit.

Sepsisul reprezinta o bacteriemie care produce un rasunet la nivelul intregului organism materializat printr-un raspuns inflamator sistemic.

Reactia sistemica postagresiva (RSPA) sau **sindromul de raspuns inflamator sistemic** (SRIS – Systemic Inflamatory Response Syndrome) nu este specific patologiei infectioase. SRIS traduce raspunsul general al organismului : umoral, vegetativ, metabolic si prin mediatorii inflamatiei in diverse agresiuni de mare amploare (politraumatisme, arsuri mari, pancreatita acuta) care produc leziuni tisulare si modifica homeostazia organismului.

Sindromul septic sever se defineste prin elementele sepsisului, la care se adauga modificari metabolice (acidoza lactica), tulburari de constienta si leziuni persistente si disfunctie in cel putin un organ vital.

1.5.3.ŞOCUL TOXICOSEPTIC

Socul este un sindrom clinic si biologic complex, de mare gravitate, cu evolutie invariabil letalã in absenta tratamentului. Indiferent de tip, socul se caracterizeaza prin tulburari severe hemodinamice si metabolice. Se produce o irigare sanguina insuficienta tisulara, urmata de hipoxie, suferinta si moarte celulara.

Caracteristica fiziopatologica comuna tuturor tipurilor de soc in fazele avansate este scaderea perfuziei tisulare sub nivelul minim necesar unui metabolism normal.

In socul cardiogen si hipovolemic factorul declansator consta in afectarea sistemului circulator. In celelalte tipuri de soc (toxico-septic, traumatic, al arsilor) se produc agresiuni celulare directe care preced anomaliile hemodinamice.

Fiziopatologie

Socul toxicoseptic (ST, sinonime : soc septic sau infectios) este o urgenta cu risc vital care poate complica orice infectie bacteriana. El se produce prin patrunderea in sange a unor microorganisme (de obicei bacterii gram negative, mai rar gram pozitive,levuri) sau/si toxine bacteriene (mai ales endotoxine).

Endotoxinele au efect toxic tisular prin eliberarea unor **mediatori** si declansarea unor sisteme enzimatice. Aceste sisteme cuprind in principal complementul, calea intrinseca a coagularii, fibrinoliza si kininele plasmatice. Initial ST se caracterizeaza prin fenomene de hipoxie tisulara acuta datorata incapacitatatii de utilizare celulara a oxigenului, fara tulburari de hematoza. Ulterior se adauga insuficienta hemodinamica.

Apar fenomene fiziopatologice complexe care se potenteaza, ducand in final la **o insuficienta pluriorganica** denumita MSOF (Multiple Systemic Organic Failure), definita prin instalarea insuficientei la nivelul a cel putin 3 organe sau sisteme dintre cele prezentate in **Tabelul 1.20** Insuficienta unui viscer este atestata de prezenta unuia sau mai multor semne dintre cele enumerate.

TABEL 1.20 Definirea insuficientelor viscerale (dupa Knaus)	
Cardiovascular	- frecventa cardiaca < 55/min - TAs < 80 mm Hg - tahicardie sau fibrilatie ventriculara - pH arterial < 7,25 cu $PaCO_2$ <50 mm Hg
Respirator	- frecventa respiratorie spontana< 5/min sau >50/min - $PaCO_2$ > 50 mm Hg - diferenta alveolo-arteriala de oxigen > 350 mm Hg - dependenta de ventilatie asistata din a 2-a zi de spitalizare
Renal	- debit urinar < 480 ml/24 hsau < 160 ml/8 h - uree > 120 mg/dl (20 mmol/l) - creatinina > 3,5 mg/dl (310 mmol/l)
Hematologic	- leucocite < 1000/mmc - plachete < 20 000/mmc - hematocrit < 20%
Hepatic	- timp de protrombina < 15% cufactorul V < 40% - bilirubina totala > 6 mg/dl (100 micromol/l)
SNC	- scor Glasgow sub 6. Acest scorcuantifica numeric urmatoareleteste: deschiderea ochilor,raspunsul motor si raspunsul verbal

Evenimentul declansator pentru sepsis si ST este reprezentat de eliberarea in mediul intern a unor substante de origine bacteriana :

- fragmente de perete bacterian : peptidoglicani, acid teichoic,
- exotoxine,

- endotoxine produse de germenii gram negativi, responsabili de peste 2/3 din cazurile de ST.

Endotoxinele sunt lipopolizaharide care au un nucleu lipidic central (lipidul A) identic pentru aproape toate bacteriile. **Lipidul A** reprezinta partea toxica din molecula de endotoxina. Se presupune ca anticorpii anti-lipid A ar oferi protectie contra unei mari varietati de bacterii gram negative.

Endotoxinele actioneaza asupra :

- sistemului complement,
- factorului XII al coagularii,
- celulelor din sistemul monocit-macrofag.

Consecintele biologice sunt multiple :

A) activarea sistemului complement se realizeaza pe ambele cai, clasica si alterna.

Se elibereaza anafilatoxinele (C3a si C5a), cu efect intens proinflamator.

B) activarea f XII declanseaza cascada coagularii pe calea intrinseca, cu producere de trombusi de fibrina.

Prin activarea necontrolata a coagularii se consuma f II, V, VIII si apare trombocitopenie. Concomitent f XII activeaza si plasminogenul in plasmina. Aceste fenomene contureaza sindromul de coagulare intravasculara diseminata (CIVD) sau coagulopatia de consum, care duce la sangerari, tromboze cu fenomene de ischemie tisulara si necroze, insuficiente de organ (plaman, rinichi, ficat, intestin). **Microhemoragiile pulmonare** apar in ST mai frecvent decat in alte forme de soc si ele contribuie la instalarea **detresei respiratorii acute.** Dupa plamani, intestinul este cel mai frecvent afectat. El prezinta modificari de **enterocolita acuta ischemic**a. In cazul rinichilor se intalnesc leziuni de **necroza tubulara**, **microhemoragii** si **necroza corticala.**

C) factorul XIIa activeaza prekalicreina in kalicreina, care catalizeaza transformarea bradikininogenului in bradikinina. Aceasta are efecte vasodilatatoare si de crestere a permeabilitatii capilare.

D) sub actiunea directa a endotoxinelor si a factorilor eliberati de macrofage se activeaza neutrofilele, care elibereaza enzime lizozomale si radicali liberi de oxigen. Proteazele si radicalii liberi au actiune citotoxica pe endoteliile capilare, producand vasodilatatie si plasmexodie. Neutrofilele adera intre ele si la endotelii. Se considera ca **activarea neutrofilelor** este responsabila de sindromul de detresa respiratorie acuta a adultului din cursul ST.

E) macrofagele elibereaza derivatii metabolici ai acidului arahidonic : prostaglandine cu efect vasodilatator si de crestere a permeabilitatii capilare, tromboxanul A2 care activeaza trombocitele, favorizand aparitia de microtrombusi in patul capilar si leucotriene, cu efect vasodilatator si bronhoconstrictor.

F) macrofagele si alte mononucleare elibereaza si o serie de citokine, cum ar fi :

- interleukina 1 cu actiune de pirogen endogen,
- interferonul gama, cu efecte imunomodulatoare,
- **factorul de necroza tumorala** sau TNF alfa care ar reprezenta mediatorul cel mai important in patogenia ST. Studii din ultimii ani au aratat ca administrarea la oameni si animale de TNF recombinant purificat a indus majoritatea semnelor clinice, biologice si histologice de ST. De

asemenea, administrarea de anticorpi anti-TNF la animalele de experienta inainte de expunerea la endotoxine a crescut semnificativ supravietuirea acestora.

G) mediatorii eliberati produc leziuni endoteliale care duc la tulburari hemodinamice si la eliberarea in continuare de mediatori. Leziunile endoteliale se pot produce preferential in unele organe, ducand la insuficienta acestora si in final la MSOF.

In cursul ST apar rapid si fenomene de **insuficienta circulatorie**. Acestea se datoreaza :

- unei disfunctii biventriculare produsa de factori circulanti inotropi negativi. Sunt incriminati factorul activator plachetar (PAF) si substanta lent reactiva a anafilaxiei (SRSA), dar cu siguranta exista si alti factori inca neidentificati.

- hipovolemiei. Aceasta este reala, prin cresterea permeabilitatii capilare si eventual prin hemoragiile din cadrul CIVD si relativa, prin vasodilatatie si sechestrarea unei parti din volumul circulant in microcirculatie.

Stadiile socului toxicoseptic

ST evolueaza in faze sau stadii care uneori se succed cu mare rapiditate. Surprinderea bolnavului intr-o faza precoce, chiar inaintea instalarii socului (ex in stadiul de sindrom septic) sau in prima faza a ST conditioneaza succesul terapeutic.

Schematic ST evolueaza in 3 stadii. Caracterele primelor 2 stadii sunt prezentate in **Tabelul 1.21:**

1) precoce sau hiperkinetic denumit de unii autori **soc compensat** sau cald.

2) avansat sau hipokinetic denumit si **soc decompensat** sau rece. In acest stadiu tratamentul are sanse mai scazute de reusita.

3) ireversibil. In acest stadiu la modificarile din socul hipokinetic se adauga fenomene de CIVD si necroze in organele interne. Acest stadiu corespunde cu sindromul de insuficienta organica multipla (MSOF) si asociaza hemoragii tegumentare si mucoase, detresa respiratorie, insuficienta renala acuta, insuficienta hepatica si cardiaca. Bolnavul este depasit terapeutic.

TABEL 1.21. Stadiile precoce si avansat ale ST

Simptome	**Soc cald (hiperkinetic)**	**Soc rece (hipokinetic)**
frecventa cardiaca	crescuta	mult crescuta
TA	normala/crescuta	scazuta
tegument marmorat	nu	da
extremitati	calde	reci
semne de IC	nu	da
diureza	normala	< 20 ml/h
PVC	scazuta	crescuta

Diagnosticul socului toxicoseptic

Este posibil ca tabloul clinic si biologic sa nu evoce initial ST, ci un sindrom septic mai putin grav. Semnele si simptomele sugestive sunt: *de obicei*: febra, frison, stare de rau general; *mai rar:* hipotermie, semne de insuficienta circulatorie acuta fara cauze cardio-vasculare evidente, encefalopatie, icter fara explicatie; *in general* hemoleucograma arata leucocitoza cu neutrofilie, uneori leucopenie.

Trebuie recoltate rapid hemoculturi: pe cat posibil in plin puseu febril sau frison; cel putin 3 recoltari inainte de initierea tratamentului antibiotic.

Se cauta sistematic poarta de intrare care de obicei este: cutanata, urinara, biliara, digestiva, pulmonara sau ORL in **infectiile extraspitalicesti**; venoasa (cateter), urinara (sonda), respiratorie sau cutanata in **infectiile nosocomiale.**

Se cauta eventualele metastaze septice.

Diagnosticul de ST este dificil in faza precoce, de soc hiperkinetic. Medicul trebuie alertat de simptome minore si nespecifice : senzatie de rau general, prostrare, anxietate, tulburari de comportament, greata, tahipnee. Diagnosticul este facil, dar de multe ori tardiv in faza de soc rece sau ireversibil.

Principii de tratament ale sindroamelor septice si socului toxicoseptic

Tratamentul initial cuprinde :

- spitalizarea in tr-o unitate dotata corespunzator pentru monitorizarea continua a functiilor vitale.
- tratamentul patologiei subiacente.
- prevenirea sau corectarea eventualei hipovolemii.
- tratament antibiotic empiric initial **(Tabelele 1.22, 1.23 si 1.24)**.
- gesturi la nivelul portii de intrare si al focarelor secundare (de exemplu indepartarea unui cateter infectat, evacuarea colectiilor supurate).

TABEL 1.22 Germenii probabili in functie de teren	
Patologie asociata	**Germeni probabili**
agranulocitoza	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa, stafilococi, streptococi (enterococi)
alcoolism	pneumococi, klebsiella pneumoniae
alimente infectate	salmonele
toxicomanie	stafilococi, pseudomonas aeruginosa, candida albicans
HIV/SIDA	pneumococi, salmonele

TABEL 1.23 Germenii probabili in functie de poarta de intrare (I)	
Infectie spitaliceasca	
Poarta de intrare	**Germenii probabili**
cateter venos, ventilatie artificiala	stafilococi,enterobacterii, pseudomonas aeruginosa
chirurgie digestiva	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa, anaerobi
manevre urologice	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa,enterococi

TABEL 1.23 Germenii probabili in functie de poarta de intrare (II)	
Infectie extraspitaliceasca	
Poarta de intrare	**Germenii probabili**
piele	streptococi, stafilococi
tub digestiv	enterobacterii
cai biliare	enterococi, anaerobi

plamani	pneumococi
cai urinare	enterobacterii (E Coli)
endocardita	streptococi (enterococi), stafilococi

TABEL 1.24 Tratamentul antibiotic de prima intentie in functie de germenul probabil, in absenta infectiei meningee

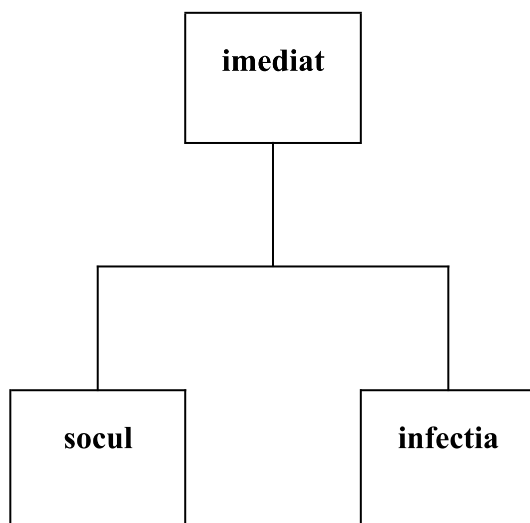
germen probabil	antibiotic propus	alternative
stafiloco• extraspital • din spital	peni M + aminozid vancomicina +/- aminozid	glicopeptid +/-acid fusidic glicopeptid + acid fusidic/rifampicina/ fosfomicina sau fosfomicina+cefotaxima
pneumococ meningococ	peni G sau aminopenicilina	ceftriaxona/cefotaxima in caz de alergie: vancomicina
streptococ non-D	aminopenicilina +/- gentamicina	peni G in caz de alergie :vancomicina
streptococ D enterococ	aminopenicilina + aminozid	glicopeptid+aminopenicilina/rifampicina/ aminozid
bacili gram (-) - extraspital - din spital	cefalosporina de generatia 3 (C3G) cefalosporina de generatia 3 (C3G) + amikacina	fluorochinolona +aminozid/aztreonam cefalosporina cu spectru foarte larg (cefepima, cefpiroma)/aztreonam /fluorochinolone /imipenem / carboxi-ppeniciline + ac clavulanic / piperacilina + tazobactam +amikacina
piocianic	ceftazidima + aminozid	cefalosporina cu spectru foarte larg / ureido- sau carboxipeniciline /imipenem / aztreonam/ciprofloxacina +aminozid/ ciprofloxacina + amikacina
salmonella	fluorochinolone sau ceftriaxona	ceftriaxona/ amoxicilina / cotrimoxazol

In absenta indiciilor de orientare minima asupra etiologiei, se recomanda ca antibioterapie empirica asocierea.

C3G + aminozid + vancomicina (la suspiciune stafilococ)
+ **metronidazol** (la suspiciune anaerobi)

Principiile tratamentului complex ale ST sunt prezentate in **Figura 1.**

FIGURA 1. Tratamentul socului toxicoseptic



-acces la cale venoasa
-solutii macromoleculare
-bicarbonati la pH < 7,2
-O_2 pe sonda nazala 6-10 l/min

-antibioterapie empirica
-indepartarea cateterului/ sondei urinare infectate

supraveghere

la 15 min:-frecventa cardiaca, TA
-semne de ischemie cutanata
-semne de IVS
-constienta

la 1 h: -diureza

ameliorare	**lipsa ameliorarii**
•continuarea tot antibiotic si a echilibrarii hidroelectrolitice supuratii insuficiente	• reanalizarea diagnosticului • medicatie vasoactiva/expansiune volemica • eradicare agresiva a portii de intrare: laparotomie, nefrostomie, drenajul unei supurații eventualelor de organ • trat. eventualelor insuficuente de organ

In functie de momentul instituirii tratamentului, de agresivitatea germenului implicat si de teren, mortalitatea in cazul ST ramane ridicata. Daca bolnavul este surprins in stadiile precoce sau avansate ale socului mortalitatea este de 30-50%. Daca bolnavul a ajuns in stadiul de soc ireversibil, practic sindromul este letal.

Chiar daca tratamentul antiinfectios si echilibrarea hemodinamica au succes, pot persista alte sindroame care necesita tratament specific :

- sindromul de detresa respiratorie acuta,
- insuficienta renala acuta prin nefropatie acuta tubulointerstitiala,
- insuficienta hepatocelulara acuta,
- necroza digestiva ischemica.

1.6. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Diagnosticul are o importanță primordială în bolile infecțioase, din punctul de vedere al **pacientului** antrenând tratamentul precoce, iar din punctul de vedere al **comunitătii**: depistarea cazului princeps, evaluarea pericolului epidemic, a evoluției unei infecții nosocomiale, cu consecințe asupra vieților omeneşti şi economice.

Etapele diagnosticului includ datele epidemiologice, clinice şi de laborator, culese într-o etapă informațională, urmată de procesarea datelor şi apoi de cea decizională.

I. Date epidemiologice

• **Anamneza epidemiologică:**

- contacte infectante, noțiunea de epidemie, călătorii în zone endemice;
- tratamente parenterale, transfuzii de sânge;
- boli infecțioase în APP;
- vaccinările efectuate.

II. Date clinice

- **anamneza clinică**: istoricul bolii actuale, debutul, simptomele şi tratamentul ambulatoriu; antibiotice şi corticoterapie administrate recent;

- **examenul clinic** complet şi minuțios pune în evidență:

• **faciesul caracteristic**:
  - "facies plâns" - rujeolă;
  - masca Filatov - scarlatină;
  - risus sardonicus-tetanos;

• **habitus:** meningită, tetanos, febră tifoidă;

• **febra:** - absentă - hepatite acute virale;
  - i. grave - septicemii;
  - colaps - holeră;
  - prezentă - în boli neinfecțioase; neoplasme, colagenoze;
  - aspecte caracteristice:
    - curba febrilă: - continuă - febră tifoidă;
      - difazică - rujeolă; poliomielită;
      - cu accese la intervale regulate: - malarie;
      - ondulantă - bruceloză;

• **erupții** - (exanteme): leziuni elementare, topografie, evoluție în timp, intensitate, cu aspect patognomonic în rujeolă, rubeolă, varicelă, scarlatină, herpes;

• **modificări ale mucoaselor** - (enanteme): s. Koplik, angina din scarlatină;

• **şocul septic** în septicemii, bacteriemii;

• **insuficiența respiratorie acută** - infecția cu VSR, tusea convulsivă;

• **dezechilibre hidroelectrolitice şi acidobazice** SDA, care însoțesc bolile diareice;

• **insuficiența renală acută**: şoc septic, scarlatină, leptospiroză;

• **insuficiența hepatică acută** - coma hepatică (hepatite cu VHA, VHB, VHC, VHD,VHE, VHG);

• **insuficiența cardiacă** - bronhopneumonii;

• **simptomatologie neurologică şi psihică:** sindrom meningian, encefalitic, poliomielită;

• **edemul cerebral acut** - însoțitor al sindroamelor "amenințătoare pentru viață".

III. Date de laborator (Diagnostic de laborator)

A) Examene orientative

1. Hemoleucograma

• **Hematii**

- Hb < 120 g/l - anemie (a);
- **a. periferică;**
  - hemoliză - septicemie cu C. perfringens, paludism, i. cu M. pneumoniae, sindrom hemolitic-uremic;
  - **a. centrală** - inflamatorie, toxică, de cauză hematologică: Parvovirus B 19, VIH (HIV), tuberculoză;

• **Leucocite**

- **polinucleoză** (PMN) > 7000/mmc;
  - bacteriană - i. localizată sau generalizată;
- **neutropenie** - PMN < 1000/mmc;
  - viroze - rujeolă, rubeolă, varicelă;
  - i. bacteriene grave - pneumococice, febră tifoidă, bruceloză, endocardită, paludism;

• **eozinofilie** > 500/mmc

- helmintiază;

• **limfocitoză** - > 4000/mmc (adult);

- > 7000/MMC (copil);
- > 9000/mmc (sugar);
- viroze;
- tuse convulsivă;

• **sindrom mononucleozic** asociat cu hiperleucocitoză, neutropenie relativă şi creştere francă şi constantă a mononuclearelor cu prezența de celule atipice cu citoplasma hiperbazofilă (VEB, CMV);

• **limfopenie** < 1000/mmc;

- i. cu VIH (HIV), tuberculoză, legioneloză;

• **monocitoză** > 1000/mmc;

- endocardită, tuberculoză, listerioză, toxoplasmoză, viroze;

• **Trombocite**

•**trombopenie** < 150000/mmc;

- hipofuncție medulară, anticorpi antiplachetari în viroze, CIVD (coagulare intravasculară diseminată) în septicemii cu BGN, pneumococice, cu anaerobi, paludism;

• **trombocitoză** > 500000/mmc

- sindroame inflamatorii, abces profund;

2. Markeri ai inflamației

• utili în urmărirea evoluției:

- **VSH** - normală: 3-7 mm/1h

  - viroze, febră tifoidă, bruceloză la debut, tuberculoză;

  - crescută - i. bacteriene;

    - anemii;

• **proteina reactivă C (PRC)**

- certifică eficacitatea tratamentului, de mare sensibilitate şi specificitate.

3. Studiul citochimic al lichidelor biologice - permite orientarea etiologică **(Tabel 1.25)**

TABEL 1.25 Criterii de infecție în medii biologice (în afara examenului microbiologic) (I)

Mediu/Aspect	**Leucocite (/mmc)**	**Proteine g/l**	**Alte dozări**	**Orientare etiologică**
LCR normal	0-2 limfocite	0.20-0.40	glucoză = 50% din valoarea glicemiei	normal meningita meningococică la debut
Clar	5-300 limfocite 100-200 limfocite	< 1 > 1	glucoză = 50% din valoarea glicemiei glucoză < 50% din glicemie	meningita virală, Listeria, spirochete meningită tuberculoasă şi fungică
tulbure purulent	> 200 neutrofile	> 1	glucoză < 50% din glicemie	meningita bacteriană non tuberculoasă
xantocromic hemoragic	-	-	hemoglobină în LCR glucoză < 50% din glicemie	endocardită tuberculoză

TABEL 1.25 Criterii de infecție în medii biologice (în afara examenului microbiologic) (II)

Mediu/Aspect	Leucocite (/mmc)	Proteine g/l	Alte dozări	Orientare etiologică
lichid de ascită clar tulbure hemoragic chilos	> 1000 limfocite	> 25	amilaza N hematii rare fără celule neoplazice	tuberculoză
tulbure purulent	> 500 neutrofile	-	-	piogen
lichid pleural clar	1000-4000 limfocite	> 25	fără hematii, fără celule neoplazice	tuberculoză
tulbure purulent	> 2000 neutrofile	> 25	-	piogen
lichid articular clar	200-2000 limfocite	variabil	-	artrită degenerativă sau traumatică
tulbure tulbure purulent	5000-50000 neutrofile 25000 limfocite > 5000 neutrofile	> 25 > 25 > 25	- - -	artrită metabolică sau inflamatorie tuberculoză piogen

B) Examene specifice

- diagnostic de **certitudine**;

- asociat cu argumente clinice şi biologice;

Diagnostic direct:

- **agenţi patogeni** specifici: s. typhi, N. gonorrhoeae, P. falciparum;

- agenţi oportunişti - stafilococ coagulazo-negativ (SCN), CMV, candida albicans - locul izolarii, semne clinice, status imunitar, examene complementare: serologie şi biopsie;

Diagnostic indirect:

- **anticorpi** împotriva agentului infecţios;

- interpretare în funcţie de sensibilitate (rezultate fals negative) şi de specificitae (r. fals pozitive);

- **anticorpii IgM** - apar în prima săptămână a infecţiei;

- interpretarea este ajutată de realizarea a 2 examene separate, la 2-4 săptămâni, examinate în acelaşi timp la laborator;

- **seroconversia**: al doilea examen pozitiv certifică primo-infecţia;

- infecţie recentă - IgM: în mononucleoza infecţioasă VCA-IgM; în hepatita acută virală - anti-VHA IgM;

- o singură prelevare este suficientă în bruceloză, şi lues **(Tabel 1.26)**.

TABEL 1.26 Examene serologice

Infecţie	**Serologie**	**Interpretare**
Hepatita cu VHA	anti-VHA IgM (1 prelevare)	hepatită acută cu VHA
Legioneloză	IFI (L. pneumophila 1) P1: - P2: 1/256	 Seroconversie infecţie acută
Salpingita	IFI Chlamydia trachomatis	

	P1: 1/64 P2: 1/256 P1:1/64 P2: 1/128	infecție recentă probabilă ascensiune nesemnificativa
Angină pseudomenbranoasă	Serologie VEB (1 prelevare) VCA IgG + IgM - VCA IgM +	 infecție veche infecție acută recentă
P1 – prima prelevare P2 - a doua prelevare IFI imunofluorescență indirectă		

Tehnici

1. Decelarea agentului infecțios în prelevate:

• examen direct:

- preparat proaspăt:

T. pallidum, T. vaginalis, E. histolytica;

• după colorație:

- Giemsa - Plasmodium în frotiu;
- Ziehl-Nielsen - bacil Koch;
- Gram - meningococ;

• în imunofluorescență directă (IFD):

- c. trahomatis - prelevare genitală;
- L. pneumophila - secreții bronşice;
  - epanşament pleural;
- B. pertussis VSR, V. gripal, VHS: secreții rino-faringiene;

• culturi:

- medii reconstituite: bacterii, levuri, paraziți;
- culturi celulare: virusuri, bacterii intracelulare (chlamydia).

2. Punerea în evidență a antigenelor (Ag) microbiene

- Ag microbiene solubile în lichide biologice (sânge, urină, LCR): AgHBc, AgHBe pentru hepatita cu VHB şi AgP24/25 pentru infecția cu VIH (HIV);
- tehnici imunohistochimice (CMV) în țesuturi obținute prin biopsie.

3. Punerea în evidență a genomului microbian

- tehnicile de amplificare genică - reacția în lanț a polimerazei (PCR) pot pune în evidență genomul microbian (VIH, micobacterii) în produse biologice.

C) Prelevări principale

1. Sânge:

I.• hemoculturi - cât mai rapid, înaintea tratamentului specific:

- la febră continuă: 3 prelevări la 3-4 ore sau 2 la 1h (şoc);
- la febră discontinuă: în frison şi ascensiune termică;
- pozitive în apirexie: imunodeprimare, corticoterapie;
- cu asepsie strictă;

- dezinfecția pielii cu alcool iodat sau Betadină, la plica cotului, cu însămânțarea a 2 flacoane: în aerobioză şi în anaerobioză;

- pe mediu Sabouraud pentru levuri;

- pe mediu Isolator - la antibioticoterapie prealabilă;

• **hemoculturi pozitive:**

- **mai multe**:- septicemie, endocardită (acelaşi germen);

- imunodeprimați, focar digestiv, cutanat (germeni diferiți);

- **una singură**: - S. typhi, yersinia;

- g. oportunist;

- suprainfecție de pe piele: SCN, corinebacterii (fals pozitive);

• **hemoculturi negative:**

- absența septicemiei;

- antibioticoterapie recentă;

- germeni cu creştere lentă, m. speciale;

- g. necultivabili.

II. Alte prelevări sanguine

• **frotiuri** - Plasmodium (Giemsa);

- Borrelia recurrentis;

- Babesia;

• **picătura groasă** - hematozoare (12-24h).

2) Măduva osoasă

- biopsie osteo-medulară;

- culturi pe m. Lowenstein, (micobacterii) NNN (Lehismania);

3) Lichidul cefalorahidian (LCR)

- prelevare de urgență;

- după fund de ochi, tomografie computerizată (complicație de angajare a amigdalelor cerebeloase în caz de hipertensiune intracraniană);

- cu asepsie strictă;

- puncție lombară suboccipitală sau ventriculară;

- 3-4 tuburi cu 10 picături, duse rapid la laborator: examen citologic, chimic, microbiologic (examen direct, cultură, antigene, anticorpi).

Interpretare

- aspect macroscopic **(Tabel 1.25);**

- citochimie;

- orientare etiologică;

- centrifugare;

- colorație Gram, Ziehl-Nielsen, cu tuş de China (Cryptococcus neoformas);

- culturi sistematice: pe medii uzuale, Lowenstein (BK), culturi celulare (virusuri);

- în meningitele "decapitate" de antibioticoterapie: antigene solubile bacteriene, virale, criptococice; producția locală de anticorpi sau interferon (VHS), creşterea lactaților, izoenzime ale LDH (bacteriene).

4. Secreții nazale şi faringiene

• **frotiu din mucoasa nazală**;

- lepră - globi caracteristici formați de b. Hansen;

• **exudat faringian**:

- examen direct - angina Vincent;
- difterie;
- aspirarea mucozităților faringiene pentru tuse convulsivă: imunofluorescență directă (IFD);
- IFD: M. influenzae, VSR, VHS, pe raclaje ale peretelui faringian posterior, cu anticorpi monoclonali.

5. Secreții bronhopulmonare

Prelevări

- colectarea expectorației expune la riscul contaminarii prin salivă, ceea ce poate falsifica rezultatele:

- *prin lipsă:*-50% pneumococi;
  - L. pneumophila inhibată prin competiție bacteriană in vitro;
- *prin exces:*- colonizare cu H. influenzae şi/sau S. pneumoniae (20-40%);
  - recoltare după lavaj antiseptic, după tuse provocată, prelevat transportat rapid la laborator;

Examen direct

- **primordial**: PMN 25/câmp, celule alveolare sau bronşice - căi respiratorii inferioare ; > 10 celule epiteliale buco-faringiene/câmp - se elimină;
- c. Gram: coci GP, BGN, trofozoiți sau chişti de P. carinii;
- c. Ziehl-Nielsen: prelevări 3 zile + tubaj gastric, lavaj alveolar sub fibroscopie bronşică - BK;

Culturi

- medii neselective:-S. pneumoniae, H. influenzae;
  - numărare > 10^7 UFC/ml (unități formatoare de colonii);
- m. Lowenstein - izolare BK în 3-6 săptămâni;
- m. Hayflick - M. pneumoniae;
- lavajul bronhoalveolar este necesar în i. nosocomiale, la imunodeprimați, în caz de pneumonie interstițială severă, pentru BK, CMV, P. carinii, prin:
- fibroscopie "protejată";
- puncție transtraheală (80% rezultate pozitive).

6. Scaune

- coproculturi cantitative - o specie preponderentă, implantare anormală a unei specii virulente: ECEP, Salmonella, Shigella, Yersinia, v. holeric, rotavirus;
- biopsie - CMV;

Examen direct

- citologie - PMN (cu albastru de metilen) semnifică un proces invaziv;
- parazitologic;
- bacteriologic - v. cholerae;
  - c. difficile - IF;
- virologic - rotavirus - latex, ELISA, microscop, electronic;

Culturi

• Salmonella • Shigella • Yersinia • Campylobacter • ECET, ECEH • adenovirus, rotavirus.

Urina

- prima micțiune matinală înainte de antibioticoterapie;
- după toaletă locală, dezinfecție cu soluție Dakin;
- sondaj şi puncție suprapubiană (în come);
- examen citobacteorologic (ECBU);
  - nr. leucocite > 10^4 /ml;
  - nr. bacterii 10^3 /ml;
  - identificarea germenului - 70-80% E. coli;
  - antibiograma;

8. Secreții genitale

• uretrale la bărbat;
• uretrale endocolice, laparoscopice la femeie;
- examen direct - cu albastru de metilen: gonococ, Giemsa - T. vaginalis, IFD, - c. trahomatis;
- nr. leucocite > 5/câmp - inflamație;
- incluzii celulare - chlamydia, balonizare nucleară-herpes;
- culturi pe medii speciale: H. ducreyi, M. hominis, U. urealiticum; pe medii celulare - herpes.

9. Puroi şi lichide de epanşament

- puroi din focar închis - izolare cu valoare;
- g. anaerobi în abces profund;
- adenopatie - BK, actinomicete;
- lichid de pleurezie, ascită, articular: cu antigene solubile.

10. Biopsii

- examen direct;
- imunocitochimie;
- culturi;
- granulom epitelioid sau gigantocelular cu necroză cazeoasă: tuberculoză, boala zgârieturii de pisică, tularemie, micoză;
- biopsie - gastrică - H. pylori;
  - rectală - Schistosoma masoni;
  - colică - CMV.

11. Imagerie

- tomodensitometrie - patologie neurologica;

- rezonanță magnetică - dg. precoce;

- scintigrafia cu gallium - marcând PMN - abcese profunde clinic mute, + scintigrafia cu technetium-marcând structurile osoase, diagnostic precoce în osteite;

- echografia - focare supurate profunde viscerale, obstacole litiazice + puncție dirijată.

1.7. TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Bolile infecțioase includ noțiunea de **terapeutică de urgență** după un diagnostic precoce şi cât mai corect.

Terapia este cuprinzătoare:

• etiologică - antimicrobiană

• patogenică

• simptomatică

• igieno-dietetică

Tratamentul **etiologic**, țintit trebuie instituit **precoce,** ceea ce asigură un prognostic faborabil quo ad vitam şi quo ad functionem.

1.7.1. TRATAMENT ANTIMICROBIAN

1.7.1.1. ANTIBIOTICE

DEFINIȚIE

În epoca modernă arsenalul terapeutic posedă o clasă de agenți antiinfecțioşi - **antibioticele (A)** care sunt considerate substanțe cu acțiune antimicrobiană, produse pe cale biologică prin **extracție,** sau pe **cale chimică** prin **sinteză,** reunind clasele de antibiotice şi chimioterapice anterioare. Spectrul de acțiune al **A** cuprinde bacterii, fungi, chlamydia, rickettsii şi micoplasme, cu excluderea agenților terapeutici antivirali şi antiparazitari.

Antibioticele (A) în prezent cunosc o diversitate remarcabilă prin explozia produselor noi farmaceutice, a informației medicale asupra **mecanismelor de rezistență** dezvoltate la bacterii, precum şi a numeroaselor **efecte adverse,** care grevează utilizarea lor la scară planetară. Ele distrug sau inhibă specii bacteriene sensibile, reprezentând produsul unor levuri sau bacterii, ca şi al unor procedee de sinteză sau semisinteză.

MECANISME DE ACȚIUNE

Mecanismele de acțiune ale **A** din punct de vedere al efectului antimicrobian sunt calsificate în: **bactericide,** care produc distrugerea bacteriilor şi **bacteriostatice**, care opresc multiplicarea lor.

Atacul antibacterian are loc în mod diferit la fiecare clasă de **A** cu situsuri speciale în bacterii şi mecanisme de acţiune diverse.

1. Mecanism de acţiune asupra peretelui celular

- legare de PLP = PBP (penicillin binding proteins) - proteine de legare a penicilinelor - enzime din membrana citoplasmatică care blochează sinteza peptidoglicanului, prin inhibiţia transpeptidazei; **bactericide**: betalactamine, vancomicina, bacitracina;

2. Mecanism de acţiune asupra membranei citoplasmei - prin modificarea barierei osmotice membranare: **bactericide:** vancomicina, colistina;

3. Mecanism de acţiune prin inhibiţia sintezei proteinelor ribosomale în urma legării la:

a. interferenţa dintre cele 2 unităţi ribosomale **30S** şi **50S: bactericide:** aminoglicozidele.

b. **unitatea 30S: bacteriostatice:** tetraciclinele.

c. **unitatea 50S: bacteriostatice:** cloramfenicolul; macrolidele; lincosamidele.

4. Mecanism de acţiune asupra apartului nuclear prin:

a. inhibiţia ARN - polimerazei dependente de ADN, blocând sinteza ARN mesager, secundar producând blocajul proteinelor ribosomale: **bactericide -** rifamicinele;

b. efect toxic direct pe ADN: **bactericide,** imidazolii;

c. inhibiţia ADN - gyrazei - enzima de supraspiralare a ADN, cu blocajul diviziunii celulare: **bactericide,** acidul nalidixic; fluorochinolonele.

d. competiţia cu metaboliţi omologi:

- **bactericid,** cotrimoxazolul: trimetoprim - acid folic - acid folinic; sulfamide - PABA - acid folic.

În procesul **administrării** antibioticoterapiei sunt luaţi în considerare următorii parametri:

• caracteristicile antibioticului: spectru, farmacocinetică, precauţii de utilizare, contraindicaţii, efecte adverse, indicaţii, prezentare şi posologie;

• analiza infecţiei tratate - antibiograma germenului;

• terenul pacientului.

ASPECTE CARACTERISTICE

I. Bacteriologice

• **activitatea antibacteriană** - **CMI** (concentraţia minimă inhibitorie a creşterii bacteriene in vitro) şi **CMB (**concentraţia minimă bactericidă, care lasă un număr de germeni supravieţuitori din inoculul iniţial, egal sau inferior la 0.01%) asupra germenului (g);

- g. **sensibil (S)** CMI < decât concentraţia antibioticului în organism, la doze uzuale;

- g. **rezistent (R)** CMI < decât aceste concentraţii;

- g. **intermediar (I)** CMI apropiată de aceste valori;

• aprecierea prin **antibiograma bacteriostatică** - metoda discurilor;

• **categorii bacteriene:**

- sensibili **(S)** (< 10% R);

- g. rezistenţi **(R)**;

- g. moderat sensibili (**I**);

- g. inconstant sensibili (10-50% R);

- **A. bactericide:** betalactamine, aminoglicozide, chinolone - în terapia infecțiilor grave, au CMB apropiată de CMI şi sunt indicate la imunodeprimați;

- acțiunea lor pe stafilococ este **"dependentă de timp"** - durata expunerii la peniciline, cefalosporine, glicopeptide, fluorochinolone;

- acțiunea **"dependentă de concentrație"** pe germeni GN - pentru aminoglicozide, imipenem şi fluorochinolone;

- **efectul post antibiotic (EPA)** pentru cuplul specie bacteriană-antibiotic, corespunde intervalului, în care se reia creşterea bacteriană după expunerea la antibiotic.

- **asocierile de antibiotice** sunt:

- sinergice (betalactamine/aminoglicozide);

- antagoniste;

- indiferente.

Rezistența bacteriană la antibiotice

• naturală sau dobândită

• **g. sensibili:** streptococ de grup A, C, G; meningococ, brucella, treponema pallidum, leptospire, Borrelia;

• **g. rezistenți** - antibiograma obligatorie; enterococ, stafilococ, enterobacterii, Acinetobacter, Pseudomonas, pneumococ R la peniciline;

• **Mecanisme ale rezistenței la A**

- secreția unei **enzime** - beta-lactamază;

- modificarea țintei de acțiune sau diminuarea permeabilității membranei - **porine**;

- **informația genetică** care induce rezistența rezultă prin mecanism plasmidic sau mutație:

- **plasmide** intracitoplasmice - la 80-90% dintre tulpinile R de BGN sau stafilococi, pentru antibiotice multiple;

- **mutație** cromosomică - pentru un singur A **(Tabel 1.27)**;

• **rezistența la betalactamine**

- betalactamaze - hidroliza nucleului betalactam;

- codificată prin: plasmide; gene cromosomiale;

- penicilinaze stafilococice - plasmide - transfer prin transducție;

- betalactamaze ale enterococilor - constitutive;

- BGN - în spațiul periplasmic;

TABEL 1.27 Rezistența la antibiotice şi chimioterapice

GERMENI	REZISTENȚA	ALTERANTIVE TERAPEUTICE
Stafilococcus aureus meticilin rezistent - MRSA	β-lactamine, aminoglicozide	cotrimoxazol, rifampicină, acid fusidic, vancomicină, mupirocină
Stafilococ coagulazo-negativ (S. epidermidis)	β-lactamine, aminoglicozide	cotrimoxazol, rifampicină, acid fusidic, vancomicină, mupirocină
Streptococcus pneumoniae	peniciline, cefalosporine,	cefalosporine (C3G)

	macrolide, tetraciclină cotrimoxazol, cloramfenicol	± vancomicină ± rifampicină carbapeneme: imipenem, meropenem
Haemophillus influenzae	peniciline, cloramfenicol	cefalosporine (C3G) augmentin
Streptococcus pyogenes	eritromicină	azitromicină
Enterococ	penicilină, aminoglicozide glicopeptide (vancomicină)	peniciline ± aminoglicozid ampicilină ± sulbactam, pristinamicyna
Neisseria meningitidis	sulfamide, penicilina	ciprofloxacina, rifampicina
Neisseria gonorrhoeae	penicilină, tetracicline, chinolone	ceftriaxona, spectinomicina
Enterobacteriaceae	β-lactamine, gentamicină	cefalosporine (C3G) chinolone
Mycobacterium tuberculosis multiplu-rezistent	izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomicină	izoniazidă + rifampicină + etambutol (pirazinamidă) ± streptomicină ± antituberculoase de rezervă
Mycobacterium avium-intracellulare	Antituberculoase de prima linie	Combinație de antituberculoase de prima linie ± antituberculoase de rezervă claritromicină, azitromicină, amikacină, fluorochinolone, clofazimină
PROTOZOARE		

Plasmodium falciparum	clorochină clorochină, chinină (multiplu rezistent)	chinină, meflochină, halofantrină, tetraciclină, clindamicină, cotrimoxazol, sulfadoxină-pirimetamină atovaquonă, artemisină
Plasmodium vivax	clorochină, primachină	tratament prelungit
VIRUSURI		
VIH (HIV)	Zidovudina (AZT) Didanozina (ddI) Zalcitabină (ddC)	AZT + ddI (ddC) + inhibitor de protează ± inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază tratament prelungit
Herpesvirusuri	aciclovir	tratament prelungit
FUNGI		
Levuri Dermatofiți	5-Fluorocitozina (5FC) azoli	5-FC + Amfotericina B alilamine-terbinafina

- modificări genetice ale proteinelor, care formează canalele de pătrundere ale A;

- mutații în structura PBP, cu scăderea afinității pentru A;

- rezistență intrinsecă - Ps. aeruginosa - porine închise;

- betalactamaze cromosomiale - penicilinaze, cefalosporinaze;

- betalactamaze plasmidice - penicilinaze cu spectru larg (peniciline şi cefalosporine) oxacilinaze, carbenicilinaze;

• **rezistența la aminoglicozide**

- aminozidfosfotransferaze - fosforilare;

- aminozidacetiltransferaze - acetilare;

- aminozidnucleotidtransferaze;

- COCI GP şi BGN, cu determinism plasmidic;

- alterarea țintei de acțiune - modificarea AA în proteina ribosomală (30S);

- mutații în sistemul activ de transport;

- **rezistența la macrolide, lincosamide şi streptogramine** (M-L-S)

- enzime de inactivare;

- modificarea structurii țintă de acțiune (50S) - rezistență încrucişată MLS - enzimă de metilare cu determinism plasmatic;

• **rezistența la fluorochinolone**

- mutații cromosomiale - modificarea țintei sau o interferență cu transportul A;

- rezistență rapidă;

• **rezistența la tetracicline**

- plasmide codifică proteine membranare, cu eflux crescut de A;
- modificarea proteinei ribosomale, care nu mai permite ataşarea A;

• **rezistenta la fenicoli**

- acetiltransferaza - inactivează cloramfenicolul: BGN, stafilococ, streptococ;
- scăderea permeabilității peretelui celular: betalactamine, aminozide, chinolone;

• **rezisteța la rifamicine**

- mutații cromosomiale - transcriptază;

• **rezistența la polimixine**

- cromosomială, modificarea permeabilității membranei externe.

II. Farmacocinetice

a. absorbție

- redusă la ingestia de alimente: penicilina V, cefalosporine orale de generația a III-a;
- redusă de asocierea cu antiacide: tetracicline, fluorochinolone;

b. difuziune

- bună - tetraciclină, macrolide;
- moderată - betalactamine, aminoglicozide;
- mediocră - polipetide;

c. semiviață serică

- interval maxim de 4 ori semiviața serică între doze la A cu activitate "dependentă de timp" - betalactamine asupra g.GN;
- interval de 12 ore - aminoglicozide cu activitate "dependentă de doză";

d. eliminare

- urinară;
- biliară;
- în insuficiența hepatică - vor fi evitate A cu metabolism hepatic;
- în insuficiența renală - vor fi modificate dozele în funcție de clearance-ul la creatinină.

III. Utilizare

a. antibioticoterapia "curativă" este administrată în infecții patente; "profilactică" - în prevenirea infecției postoperatorii, a endocarditei bacteriene sau a RAA;

b. prelevarea obligatorie pentru **culturi de germeni** în infecții severe sau cu germeni rezistenți;

c. alegerea antibioticului se face în funcție de: **focarul infecțios** - cu necesitatea obținerii de concentații eficace; **germenul** incriminat.

În **infecțiile severe**, sau pe un **teren debilitat**, tratamentul **inițial** este stabilit **empiric**, luând în considerație caracteristicile infecției, focarul, germenii frecvent întâlniți şi sensibilitatea lor la antibiotice. Modificările ulterioare se bazează pe izolările de germeni şi antibiogramă.

• **macroorganismul:**

- considerente speciale pentru neutropenici, afecțiuni maligne, tratamente cu imunosupresoare, corticoterapie, grupele de vârstă la extreme, diabet - pentru care se aleg antibiotice bactericide, cu spectru larg sau asocieri de antibiotice.

d. Monoterapia sau **asocierile de antibiotice**

- monoterapie uzual în infecțiile curente;

- **asocierile** - sunt prescrise pentru efecte sinergice, limitarea riscului apariției unor mutante rezistente, infecție polimicrobiană;

• germenii: BK; brucella, pseudomonas, BGN multirezistenți;

• locul infecției: endocardite, infecție intraperitoneală, infecție nosocomială;

• teren: neutropenici, infecții grave;

• antibiotice - prescrise în infecțiile nosocomiale, osteo-articulare cronice: rifampicina, fluorochinolonele.

e. Tratament **chirurgical** concomitent:

- infecții biliare şi urinare (obstructive);

- evacuarea chirurgicală a puroiului.

f. Posologie

• **fixă**: aminoglicozide, macrolide, fluorochinolone; **adaptată** la gravitate, betalactamine;

• **calea de administrare: I.V. - infecții grave** concentrații crescute; **orală** - pentru infecții medii, observație medicală riguroasă, **I.M**. - antibiotice cu semiviața lungă; **locală -** otite externe, infecții oculare, intratecal în meningite;

• **durata tratamentului**: în funcție de parametri infecției respective, asocieri cu aminoglicozide 5 zile (excepție fac endocarditele), angine streptococice - 10 zile, pneumonie pneumococică - 10 zile, meningită meningococică - 5-7 zile, bacteriemie cu BGN - 21 zile, bacteriemie cu s. aureus cu localizare secundară - 6 săptămâni, endiocardită infecțioasă - 30-40 zile, bruceloză acută - 45 zile.

g. Supravegherea terapiei prin: ameliorarea clinică, sterilizarea bacteriologică, dozarea proteinei C - reactive, dozarea antibioticelor în mediile biologice (concentrații reziduale, vârf seric) - ajustarea dozelor la cei cu insuficiență renală.

h. eşecul antibioticoterapiei prin: persistența infecției clinice şi bacteriologice, apariția de noi localizări sau extinderea infecției, germen rezistent, floră mixtă, altă etiologie: virală, parazitară, micotică; cauze microbiologice: inducția de betalactamaze; cauze farmacologice, focare infecțioase persistente.

IV. EFECTE ADVERSE

A. Cauze ale producerii lor:

• erori terapeutice - de posologie, durată, cale de administrare, eludarea contraindicațiilor şi a indicațiilor;

• efecte adverse proprii antibioticelor: reacția Jarish - Herxheimer apare în lues, la doze forte de penicilină, şoc endotoxinic în tratamentul febrei tifoide, dismicrobismul intestinal după antibiotice cu spectru larg, selecția mutantelor rezistente, de clostridium difficile şi levuri, diaree

după eritromicină (acțiune pe receptorii motilinei), motrice după acid clavulanic, reacții de hipersensibilizare, supradozaj în caz de insuficiență renală sau hepatică.

B. Mecanisme

I. Hipersensibilizarea prin:

• mecanisme dependente de IgE;

• imunomodulare;

• producția de citokine;

- reacții anafilactice prin eliberarea de histamină-sindromul de om roşu, în cazul perfuziei rapide a vancomicinei ("Red man"); în majoritatea cazurilor apar la betalactamine.

Clasificarea reacțiilor

• tip 1 - anafilactice;

• tip 2 - citopenii;

• tip 3 - fenomen Arthus - vascularite;

• tip 4 - hipersensibilitate întârziată - mediate celular.

II. Formarea metaboliților toxici

a) - mielotoxicitatea gravă a cloramfenicolului prin prezența radicalului p-NO2, la pacienți cu deficit enzimatic genetic;

b) Modificări enzimatice - macrolidele interacționează cu citocromii P450 ducând la inhibiția enzimatică, urmată de acumularea unor derivați potențial toxici din carbamazepină sau teofilină; fluorochinolonele scad metabolismul teofilinei; rifampicina produce inducție enzimatică, scade nivelul seric al medicamentelor cu metabolism hepatic, sau accelerează formarea metaboliților potențial toxici: izoniazida.

III. Fototoxicitate - tetracicline; chinolone.

IV. Interferența cu metabolismul fiziologic: hipokaliemie - fuga renală de K: betalactamine, amfotericină B, foscarnet; hiperbilirubinemie liberă prin inhibiția captării de către hepatocit şi reducerea glicuronoconjugării: rifampicina, icter nuclear la nou-născut prin competiția cu fixarea la proteinele plasmatice a bilirubinei în prezența sulfamidelor; tezaurismoză: acumularea tetraciclinelor în oase şi dinți.

C. Aspecte clinice

1. Dermatologice: urticarie, edem Quincke, exantem maculopapulos, eritrodermie scuamoasă;

- rar: eritem nodos, polimorf, bulos;

- dermită buloasă, sindrom LYELL, sindrom Stevens-Johnson sau ectodermoză erozivă pluriorificială - la betalactamine sau sulfamide;

- purpură vasculară în 7-21 zile: infiltrate polimorfe, uneori necrotice - la betalactamine sau sulfamide; eritem pigmentat fix - cicline, sulfamide; pustuloză acută generalizată - la betalactamine sau macrolide; exanteme în cadrul bolii serului: artralgii, adenopatii, febră, leucopenie; eczemă de contact - la multiple antibiotice; **altele**: alopecie reversibilă la tiamfenicol; injectită; venită - IV - antibiotice insuficient diluate.

2. Şoc anafilactic - la penicilină-0.015-0.04%.

3. Neurologice - (SNC) betalactaminele în doze forte produc: halucinații, vertij, convulsii, comă; minociclina: - vertij; chinolone - insomnie, tulburări de acomodare; tetracicline sau chinolone - hipertensiune intracraniană; semne cohleo-vestibulare: aminoglicozide - acumulare în endolimfã, cu distrugerea celulelor senzoriale; efecte curarizante prin blocaj neuro-muscular: neomicina şi streptomicina intraperitoneal.

4. Renale - nefropatie imunoalergică: betalactamine: febră, hematurie, hipereozinofilie ± exantem; nefrotoxicitate: nefropatie tubulo-interstițială acută - cefaloridina (CG_1); tubulopatie prin acumulare lisosomială de aminoglicozide în celule tubulare: enzimurie, insuficiență renală acută, necroză tubulară; cristalurie: sulfamide şi fluorochinolone.

5. Pulmonare - pneumopatie interstițială imuno-alergică acută sau subacută - minociclină, nitrofurantoină, pentamidină.

6. Hematologice - citopenie tranzitorie prin hipersensibilizare: betalactamine sau sulfamide; eritoblastopenie, sau pe alte linii: inhibiția sintezei proteice mitocondriale de fenicoli; aplazie medulară tardivă, ades mortală - cloramfenicol; agranulocitoză acută - gravă - la sulfadiazina; anemie hemolitică prin hipersensibilizare sau deficit de G6PD: sulfamide; trombopatie: betalactamine în doză mare; hipoprotrombinemie: < sintezei vitaminei K2 de către bacteriile digestive: betalactamine, tetracicline; < sintezei procoagulantelor dependente de vitamina K - **cefalosporine** (C2G, C3G) **cu radicalul tiometiltetrazol** = latamoxef.

7. Gastro-intestinale - gastrite şi esofagite - doxiciclina; grețuri şi vărsături: macrolide, betalactamine; diaree motrice: macrolide, acid clavulanic; dismicrobism intestinal; epigastralgii - ulcerații esofagiene: tetracicline; colonizarea - suprainfecția cu germeni rezistenți şi levuri; diaree şi colită pseudomembranoasă cu Clostridium difficile.

8. Hepatice - creşterea moderată a transaminazelor - majoritatea antibioticelor; hepatita colestatică de hipersensibilizare: eritromicina; hiperbilirubinemie: rifampicina.

9. Reumatologice - fluorochinolonele produc: artralgii, mialgii sau artrite ca şi tendinopatie sau ruptură tendinoasă.

ANTIBIOTICOTERAPIE RAȚIONALÃ

Antibioticoterapia rațională - utilizează următoarele principii: limitatrea administrării la cazurile justificate; alegerea produselor cu toxicitate redusă, dar cu eficacitate sigură; respectarea contraindicațiilor; urmărirea strictă a posologiei, ca şi a duratei terapiei recomandate; urmărirea atentă a bolnavului pentru eventuale efecte adverse şi schimbarea terapiei cu alternative eficiente; raportarea efectelor adverse - (farmacovigilența).

Posibilitățile şi limitele antibioticelor (după M. G. Balş)

• Active numai dacă germenii sunt sensibili (unele bacterii, ricketsii, micoplasme şi chlamidii)

• "Nu învie ceea ce este mort" (puroi, necroze, țesuturi devitalizate)

• Nu scad febra postoperatorie (de resorbție), nervoasă centrală, din colagenoze, din neoplasme şi din viroze

• Nu au acțiune asupra virusurilor, nu previn suprainfecțiile bacteriene

• Nu sunt lipsite de pericole

• Nu se poate obține o sterilitate totală, numai prin antibiotice, în infecțiile locale (cu puroi, sfacele, necroze) şi nici în cavitățile naturale

• În infecțiile locale, se face tratament local (chirurgical, de asanare, spălarea focarului septic); antibioticele pot fi uneori adjuvante

•Infecțiile plurimicrobiene sunt de obicei locale; infecțiile sistemice şi metastazele septice sunt des unimicrobiene (excepție cele cu anaerobi)

• În profilaxia şi tratamentul infecțiilor locale plurimicrobiene (afecțiuni pluriconatminante), se va folosi de urgentă un tratament local chirurgical, de curățire mecanică, drenare spălare. Pe cât posibil se va amâna antibioticoterapia, pentru a o folosi eventual ulterior, "țintit" față de germenul sau germenii patogeni preponderenți.

• Abuzul de antibiotice şi utlizarea în infecții locale de "baterii de antibiotice", favorizează selecția de germeni cu un înalt grad de plurirezistență

• Se va scurta la maximum expunerea bolnavilor (preoperator, handicapați) la posibilitatea unor contagiuni intraspitaliceşti cu germeni "de spital" (evitarea infecțiilor iatrogene)

• Febra şi fenomenele, care apar sub antibioticoterapie, sau care persistă nemodificate peste 48 de ore în infecții acute şi peste 5-10 zile, în infecții cronice, indică de obicei ineficacitatea tratamentului; el va fi suprimat, reconsiderat şi eventual modificat.

BETALACTAMINE

Bactericide care acționează asupra peretelui bacterian blocând sinteza peptidoglicanului, prin inhibiția transpeptidazei. La membrana citoplasmică se leagă de enzime PBP (penicillin binding proteins) - (PLP) - proteine de legare a penicilinelor.

Clasificarea betalactaminelor (Tabel 1.28)

Tabel 1.28 Clasificarea betalactaminelor după structura chimică **(I)**			
A. DIBACTAMII	**1. PENAMII** **(penicilinele)**	**a. penicilinele de biosinteză** (generația I)	Penicilina G Penicilina V Penicilinele depot
		b. penicilinele antistafilococice (generația a-II-a)	Meticilina Nafcilina <u>Izoxazolilpenicilinele</u> Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina Flucloxacilina
		c. aminopenicilinele (generația a III-a)	Ampicilină Amoxicilină
		d. amidinopenicilinele (generația a-IV-a)	Mecilinam Pivmecilinam
		e. carboxipenicilinele (generația a V-a)	Carbenicilina Ticarcilina Temocilina

		f. ureidopenicilinele (generația a-VI-a)	Azlocilina Mezlocilina Piperacilină
		g. combinații de peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze (generația aVII-a)	
	2. PENEMII Ritipenem Ritipenem-acoxil		
	3. INHIBITORI AI BETALACTAMAZELOR A. acidul clavulanic *ac. clavulanic+ampicilină = AUGMENTIN *ac. clavulanic+ticarcilină = TIMENTIN B. sulbactamul *ca atare = COMBACTAM *asociat cu: ampicilina = UNASYN mezlocilina ceftazidima cefoperazona C. tazobactamul *asociat cu: piperacilină = TAZOBAC		
	4. CARBAPENEMELE *tienamicina *imipenemul *biapenemul *meropenemul		

Penicilina G şi V

Spectru:

Penicilina G (PG) - benzilpenicilina

• **g. uzual sensibili** (S) (CMI) < sau = 0.25 mg/l): streptococ, S. pneumoniae penicilino S, C. diphteriae, L. monocytogenes, B. anthracis, E. rhusiopatiae, N. meningitidis, Moraxella, Peptostreptococcus, Clostridium, A. israeli, Fusobacterium, Treponema, Borrelia, Leptospira;

• **g. moderat S:** E. faecalis;

• **g. inconstant S:** H. influenzae, S. pneumoniae (penicilino I sau R) E. faecium, N. gonorrhoeae, Prevotella;

• **g. rezistenți (R)** - (CMI > 16mg/l): stafilococ, BGN, g. intracelulari, C. difficile, Bacteroides.

Penicilina V (PV) - fenoximetil penicilina

• **g. uzual S:** streptococ grup A, Fusobacterium, A. israeli, Peptostreptococcus, C. diphteriae.

Farmacocinetica

Penicilina G este distrusă de aciditatea gastrică, necesită calea IV sau IM de administrare, are eliminare rapidă renală sub formă activă;

• penicilina V, absorbabilă pe cale orală, necesită 3-4 prize/zi;

• peniciline retard: procain penicilina G - nivel eficace 24 ore; benzatin penicilina G nivel eficace: moldamin - 6 zile; extencilline - 14-20 zile.

Efecte adverse

Reacții alergice - 0.3-5%

• reacția brutală mediată de IgE: edem QUINCKE, urticarie, şoc anafilactic;

• alergie cu **mediere celulară** sau cu **complexe imune**: exantem maculo-papulos, vascularită, citopenie, febră, simptome analoge bolii serului;

• tulburări de agregare plachetară la doze forte de penicilină G-I.V. ;

• injecția intratecală de penicilină G este contraindicată producând encefalopatie severă şi convulsii, ca şi injecția I.V. rapidă.

Indicații actuale

Angina acută streptococică şi scarlatina

• penicilina G-1-3 zile (vărsături); adult (A) 1-2 MUI/zi; copil (C) 50.000 UI/kg/zi;

• penicilina V - 10 zile: A-2-4 MUI/zi; C-100.000 UI/kg/zi;

• benzatinpenicilina G = penicilina G depozit;

• moldamin A = 1.2MUI - If. IM la 7 zile, 3 săptămâni; C - 3-10 ani 0.6 MUI If I.M. la fel ca la adult; C peste 10 ani 1.2 MUI - I.f. I.M.

• extencilline - la 30 zile;

Angina Vincent necomplicată: A = penicilina V 2-3 MUI/zi , 10 zile; C = 200.000 UI/kg/zi;

Erizipel A = penicilina G 2-4 MUI/zi; C = 100.000UI/kg/zi;

Gangrenă gazoasă: P.G. = 250.000 - 300.000UI/kg;

Sifilis primar, secundar, latent extencilline 2, 4 MUI/IM.;

Rujetul porcului: penicilina V, 7-10 zile;

Actinomicoza - penicilina G - (PG) 10-20 MUI I.V. 6 săptămâni, urmată de calea orală 2-3 luni;

Leptospiroza - P.G. 10MUI/zi - 7-10 zile;

Profilaxia RAA - extencilline A = 2.4 MUI/lunar - If I.M.; C = 1.2 MUI/lunar - If I.M.

PENICILINE DE GRUP A (AMINOPENICILINE)

• ampicilina;• metampicilina;• pivampicilina;• bacampicilina;• amoxicilina.

Spectru:

• g. **uzual (S)** (CMI < sau = 4 mg/l) streptococ grup A, B, C, F, G, nongrupabili, S. pneumoniae penicilino S, E. faecalis, L. monocytogenes, C. diphteriae, N, meningitidis, B. pertussis, Clostridium, Listeria, C. perfringens, Peptostreptococcus, Actinomyces, Leptospira, Borrelia, Treponema, S. typhi, H. actinomycetemcomitans, S. bovis;

• g. **inconstant S** - E. faecium, S. pneumoniae peni I sau R, E coli, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, V. cholerae, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Fusobacterium, Prevotella;

• **g. R** (CMI > 16mg/l) stafilococ, alți BGN• **g. intracelulari**, B. fragilis.

Farmacocinetica

• absorbția digestivă: mediocră - ampicilina; mai bună - bacampicilina; pivampicilina şi amoxicilina;

• difuziune bună în bilă, în LCR la doze mari, eliminare biliara şi urinară sub formă activă.

Efecte adverse

• reacții alergice ca şi PG; erupție morbiliformă sau scarlatiniformă foarte frecventă în **mononucleoză infecțioasă**, în infecția cu CMV, în leucoza limfoidă cronică; riscul de colită pseudomembranoasă cu C. difficile.

Indicații actuale

Pneumonia cu pneumococ penicilino S (peni-S); amoxicilină A = 3g/zi 10 zile oral, I.M. sau (3-4 ori/zi); doza crescută pentru germeni mai puțin sensibili.

Meningita cu L. monocytogenes: amoxicilina asociată cu un aminoglicozid sau cu cotrimoxazol, în doză: C = 200 mg/kg/zi, A = 12 g/zi, cu durata de 21 zile;

Meningita meningococică: ampicilina -7-10 zile; A = 6 g/zi; C = 200 mg-kg/zi, în 4-6 prize I.V./I.M./zi;

Meningita cu pneumococ penicilino S (peni-S);amoxicilina - 10 zile A = 12 g/zi, C = 200 mg/kg/zi;

Endocardita cu streptococ: amoxicilina - 4-6 săptămâni 150 mg-200 mg/kg/zi;

Endocardita cu enterococ - asociere 1 lună cu aminoglicozid;

Pielonefrita cu g. S. - E. coli, conform antibiogramei.

PENICILINE DE GRUP M

• oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina (izoxazolilpeniciline), nafcilina.

Spectru:

• **g. uzual S -** stafilococ meticilino S (meti S), streptococ grup A, B, C, G, F, nongrupabil, S. pneumoniae penicilino S (peni-S);

• g. **inconstant S:** S. pneumoniae peni-I sau R;

Farmacocinetica

Absorbție orală mai redusă a oxacilinei, mai bună a cloxacilinei şi dicloxacilinei; difuziune slabă în LCR, țesutul cerebral, ochi; eliminare unică renală sub formă activă.

Efecte adverse

Identice cu PG; **nefropatie imuno-alergică** - mai ales la meticilină - (retrasă din comerț).

Indicații actuale

Infecții sistemice: septicemii, stafilococia malignă a feței, endocardită, osteo-artrită, cu stafilococ meti-S, în asociație cu un aminoglicozid la debut: oxacilină - cloxacilina şi dicloxacilina, A şi C = 100-200 mg/kg/zi; administrare I.V. /I.M. - apoi orală - (3-4 ori/zi);

Infecții cutanate şi de părți moi: - impetigo - oxacilina 50 mg/kg/zi, 10 zile; furuncul.

CARBOXIPENICILINE

Nu se mai folosesc cele orale: Carindacilina, Carfenicilina. Carbenicilina a fost retrasă din uz. **Ticarcilina** este singura în uz, lărgeşte spectrul aminipenicilinelor pentru **b. piocianic şi BGN producători de cefalosporinază.**

Spectru:

Asemănător penicilinei de grup A cu lărgirea spectrului menționată.

Farmacocinetica

Concentrația serică înaltă; difuziunea în LCR redusă, eliminare renală.

Efecte adverse

Aport sodat mare 12 mgNa+/g, risc la bolnavi cardiaci şi renali; hipokaliemie cu alcaloză metabolică; trombopatie ± hemoragii.

Indicații actuale

Infecții severe cu BGN - după antibiogramă, asociată cu aminoglicozid; carbenicilina - doze foarte mari - 10-30 g/zi - r. adverse severe - nu se mai foloseşte. Posologie la ticarcilină: A = 250 mg/kg/zi, C = 75-100mg/kg/zi, I.V.-în 3 injecții (x3/zi).

UREIDOPENICILINE

Mezlocilina şi piperacilina; peniciline de semisinteză, de uz parenteral; de **elecție** pentru: Pseudomonas aeruginosa; BGN producători de cefalosporinaze; Bacteroides fragilis, enterococ. Antibiotice **cu spectru larg** utilizate în infecții severe cu BGN şi în infecții polimicrobiene. Asocieri: sinergie cu aminoglicozide; sinergie cu fluorochinolone, în bactericidie.

Farmacocinetica

De **uz parenteral exclusiv**; difuziune bună în LCR, în bilă eliminare urinară sub formă activă, necesită adaptarea dozei la bolnavii renali; legare de proteine slabă.

Efecte adverse

Reacții alergice; neutropenie reversibilă; prelungirea TS; creşteri de transaminaze.

Indicații actuale

Infecții polimicrobiene, abdominopelviene, biliare; pneumonie de aspirație, pleurezii purulente; *Infecții chirurgicale ORL*;

M*eningite purulente; Infecții la neutropenici*, în asociere cu un aminoglicozid (piperacilina); *Infecții cu P. aeruginosa* în asociere cu un aminoglicozid sau ciprofloxacină (piperacilina); *Profilaxie cu antibiotice* în chirurgia colo-rectală sau ginecologică.

Posologie: A = 150-250 mg/kg/zi - 3 injecții - I.V./zi (x3/zi), C = 200 mg/kg/zi.

CARBAPENEME

tienamicina sau imipenem - cilastatina; meropenem

Spectrul de activitate **excepțional de larg** cuprinde toate bacteriile, inclusiv tulpinile secretoare de betalactamaze:

• **g. uzual S**. (CMI < sau = 4 mg/l); coci GP în afară de stafilococ meti-R şi E. faecium, L. monocytogenes, BGN, bacterii anaerobe;

• **g. moderat S**: E. faecalis, C. difficile;

• **g. inconstant S**: E. faecium, P. aeruginosa;

• **g. R** (CMI > 8 mg/l) - S. maltophilia, cepacia, stafilococ meti-R, g. intracelulari, micobacterii;

Mod de acțiune

Modifică **sinteza peretelui bacterian**, fixându-se pe PLP - 1 şi 2 (proteine care leagă penicilinele), (PBP); are efect postantibiotic EPA pe BGN.

Farmacocinetica

Absorbție intestinală aproape nulă; administrare **parenterală**; concentrație tisulară peste CMI a majorității germenilor S; metabolism rapid la nivelul bordurii în perie a tubului proximal renal, de aceea este asociat cu **cilastatina** (inhibitor de dehidropeptidază), care permite scăderea excreției renale cu 70%.

Efecte adverse

R. alergice: erupție, prurit, purpură, febră; tulburări digestive: grețuri, vărsături, diaree; colita cu C. difficile; alergie **încrucişată** cu alte betalactamine; convulsii la doze mari, în caz de insuficiență renală şi la cei cu patologie cerebrală subiacentă.

Interacțiuni medicamentoase

Pozitivarea t. Coombs direct; incompatibilitate chimică cu lactați; risc de convulsii cu ganciclovir.

Mecanisme de rezistență

Sensibilitate la **carbapenemaza,** foarte stabilă la betalactamaze plasmidice, poate fi sensibilă la betalactamaze cromosomice; inductor puternic de betalactamaze; alterarea permeabilității prin alterarea porinei de 45K Da, locul de pasaj specific al carbapenemelor.

Indicații actuale

Infecții severe - conform antibiogramei; de **elecție** în **infecții nosocomiale;** infecții urinare cu g. multirezistenți.

Posologie: A = 1-1.5-2-4 g/zi; C = 60 mg/kg/zi, I.V. - (x3-4/zi), I.M. - adulți cu infecții urinare.

MONOBACTAME

Aztreonam; betalactamine monociclice; spectru comparabil cu aminoglicozidele; **legare specifică** de **PLP3** cu afectarea sintezei peretelui bacterian, generând forme filamentoase la BGN; fără activitate pe anaerobi şi g. GP.

Spectru: - îngust - bacterii GN.

• **g. uzual S** (CMI < sau = 4mg/l): E. coli, Salmonella, Shigella, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, M. morganii, C. diversus, K. oxytoca, H. influenzae, Neisseria.

• **g. moderat S**: Pseudomonas;

• **g. R**. (CMI > 32 mg/l); coci GP, B. cepacia, S. maltophilia, anaerobi.

Farmacocinetica

Parenteral: la bolnavii renali se scade doza cu 25% şi se măreşte intervalul de administrare de 4 ori; legare de proteine plasmatice 56%; foarte bună difuziune tisulară; eliminare renală 87%.

Efecte adverse

R. alergice la < 1%; <u>digestive</u>: grețuri, vărsături; creşteri ale transaminazelor.

Asocieri - cu aminoglicozide - sinergica în infecții cu P. aeruginosa.

Indicații actuale

Infecții severe cu BGN (nu în meningite) - conform antibiogramei; *I. urinare cu g. multirezistenți*; I. *de căi respiratorii inferioare* nosocomiale; *Septicemii*; *I. intraabdominale şi pelviene*; *I osoase şi ale țesuturilor moi*.

Posologie: A = 3-8 g/zi, C = 30-50 mg/kg/zi, I.V., I.M. (x3/zi).

CEFALOSPORINE

Celalosporine: 4 generații: C1G, C2G, C3G şi C4G.

Cefalosporine de generația 1 (C1G)

Spectru:

• **g. uzual S**: stafilococ meti-S, streptococ, S. pneumoniae peni-S, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Pasteurella, C. diphteriae, H. influenzae betalactamazo-negativ (cefaclor);

• **g. moderat S**: H. influenzae, Salmonella, Shigella, C. diversus, P. mirabilis, C. perfringens, Peptostreptococcus;

• **g. inconstant S**: Klebsiella, E. coli, Fusobacterium, Prevotella.

• **g. R**: - stafilococ meti-R, S. pneumoniae, peni-I sau R, enterococ, Listeria monocytogenes, Enterobacter, Serratia, C. freundii, Providencia, M. morganii, P. vulgaris, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides, C. difficile, micobacterii, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Legionella.

Farmacocinetica

Difuziune bună tisulară; **nu în LCR**; eliminare urinară.

Efecte adverse

Alergie cutanată: mai redusă ca penicilinele, încrucişată 5% dintre cazuri cu penicilinele; maladie serică, febră; r. hematologice minore; toxice renale foarte slabe.

Indicații

Infecții ORL: angine, otite medii acute, sinuzite; *I. bronşice acute* şi *cronice*; I. *urinare joase*; *profilaxie în chirurgie*.

Posologie la C1G:

C1G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefalotina	2-8 g/zi	50-150 mg/kg/zi	I.V./I.M(X 3-4)
Cefalexina	1-4g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefapirina	2-6 g/zi	50-100mg/kg/zi	I.V./I.M(X 3-4)
Cefazolina	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V./I.M(X 2-3)
Cefradina	2 g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefadroxil	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefaclor	750 mg/zi	20-40 mg/kg/zi	oral (x 3)
Cefatrizina	1 g/zi	15-25 mg/kg/zi	oral (x 2)

Cefalosporine de generația 2 (C2G)

Spectru:

• **g. uzual S**: stafilococ meti-s, streptococ, S. pneumoniae peni-S, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Pasteurella, H. influenzae, betalactamazo (+) şi (-), H. parainfluenzae;

• **g. moderat S:** Salmonella, Shigella, P. mirabilis, C. diversus, C. perfringes, Peptostreptococcus;

• **g. inconstant S**: Klebsiella, E. coli, Fusobacterium, Prevotella, S. pneumoniae peni-I sau R;

• **g. R**: stafilococ meti-R, enterococ, L. monocytogenes, Enterobacter, Serratia, C. freundii, Providencia, M. morganii, P. vulgaris, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides, C. difficile.

Indicații

Angine recidivante, otite acute, sinuzite acute, suprainfecții bronşice la B.P.C.O., profilaxie în chirurgie.

Posologie la C2G

C2G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefamandola	3-6 g/zi	-	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefuroxima	2-6 g/zi	50 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefuroxima Axetil	500 mg-1 g/zi		oral (x2)

Posologie la cefamicine

C2G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefoxitina	3-6 g/zi		I.V. /I.M. (x3-4)
Cefotetan	2-4 g/zi		I.V. /I.M. (x2-3)

Cefalosporine de generația 3 (C3G) orale

Spectru:

Cefpodoxima proxetil

• **g. uzual S**: streptococ A, C, G, F, B, nongrupabil, S. pneumoniae peni-S, N. meningitidis, C. diphteriae, N. gonorrhoeae, H. influenzae, betalactamazo (+) şi (-), M. catarrhalis, E. coli, Pasteurella, Salmonella, Shigella, P. mirabilis, C. diversus; stafilococ meti-S la cefotiamhexetil;

• **g. moderat S**: stafilococ meti-S;

• **g. inconstant S**: S. pneumoniae peni-I sau R, K. pneumoniae, P. vulgaris, Fusobacterium;

• **g. R:** enterococ, L. monocytogenes, stafilococ meti-R, Enterobacter, C. freundii, Serratia, B. fragilis, Clostridium, Peptostreptococcus.

Farmacocinetica

Biodisponibilitate < C1G; eliminare urinară sub formă activă.

Indicații actuale

Infecții medii; I. ORL; I. de căi respiratorii inferioare; I. urinare - pielonefrită.

Posologie:

C3G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefixima	400-600 mg/zi	-	oral (x2-3)
Cefpodoxima	200-400 mg/zi	-	oral (x2)
Cefotiamhexetil	400 mg/zi	-	oral (x2)

Cefalosporine de generația 3 (C3G) injectabile

Spectru:

Cefotaxima - Ceftriaxona

• **g. uzual S**: streptococ, S. pneumonoae peni-S, stafilococ meti-S, H. influenzae, Neisserii, E. coli, Salmonella, Shigella, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, C. diversus, Peptostreptococcus, C. perfringens, B. burgdorferi, P. multocida, C. diphteriae;

• **g. inconstant S**: Enterobacter, C. freundii, Serratia, Yersinia, K. pneumoniae, S. pneumoniae peni I sau R;

• **g. R**: enterococ, Listeria, Stafilococ, multi-R, P. aeruginosa, B. cepacia, S. maltophilia, C. difficile, BGN anaerobi.

Ceftazidima

• **g. uzual S:** P. aeruginosa;

• **g inconstant S**: M. morganii;

• **g. R**: S. pneumoniae peni-I sau R.

Farmacocinetica

Difuziune tisulară bună şi meningiană la doze mari; eliminare biliară ceftriaxonă şi cefoperazonă, urinară sub formă activă la celelalte; ceftriaxona are o semiviață lungă şi permite o singură administrare în 24 ore.

Indicații

I. severe cu BGN; I. cu pneumococ R; I. la neutropenici; I. nosocomiale (+ amikacina sau isepamicina); maladia Lyme - forma neurologică; febra tifoidă; i. stafilococice meti-R: meningite, osteite; profilaxie în chirurgie.

Efecte adverse

Alergie încrucişată de 5-10% cu alte peniciline; tulburări de coagulare la **molecule cu radical MTT** (metil-tetrazol-tiol): latamoxef, cefoperazona; pseudo litiază veziculară: ceftriaxona.

Posologie la C3G Parenterale

C3G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefotaxima	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	
Cefmenoxina	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	

Ceftizoxima	2-4 g/zi	-	I.V. /I.M. (x3-4)
Latamoxef	2-6 g/zi	30-50 mg/kg/zi	
Cefoperazona	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	
Ceftriaxona	1-2 g/zi	30-50 mg/kg/zi	I.V./I.M. x1
Ceftazidima	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3)
Cefsulodina	2-6 g/zi	30-60 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefotiam	1-2 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)

Alte C3G injectabile (C4G)

Cefepima şi cefpiroma - spectru asemănător cu C3G injectabile, dar cu **P. aeruginosa moderat sensibil;** bună difuziune tisulară, în meninge la doze mari, eliminare urinară; efecte adverse comparabile cu C3G.

Indicații

De uz spitalicesc; I. nosocomiale severe: bronhopneumonii, septicemii, i. urinare, i. hepato-biliare, i. la neutropenici.

Posologie la C3G (C4G)

C3G	Adult	Copil	Cale şi ritm de administrare zilnic
Cefepima	2-6 g/zi		I.V.(x2-3)
Cefpiroma	2-4 g/zi		I.V. (x2)

INHIBITORI DE BETALACTAMAZE

Acid clavulanic, sulbactam şi tazobactam; betalactamine cu activitate slabă, dar asociate cu anumite betalactamine **restaurează activitatea** lor antibacteriană, pierdută prin hidroliza produsă de betalactamaze.

Mod de acțiune

Legarea inițial reversibilă, apoi puternică de tip covalent, între betalactamază şi inhibitorul ei, duce la inactivarea ireversibilă a enzimei, ceea ce restaurează activitatea antibacteriană a betalactaminei asociate: penicilinaze ale g. GP; penicilinaze cromosomice şi plasmidice ale BGN; betalactamaze cu spectru larg şi ale anaerobilor stricți; cefalosporinazele sunt în general rezistente.

Spectru:

1. amoxicilina + acid clavulamic (AUGMENTIN); lărgirea spectrului amoxicilinei la germeni producători de betalactamaze, stafilococ meti-S, N. gonorrhoeae, H. influenzae, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, BGN anaerobi;

• **g. R.** stafilococ meti-R, pneumococ puțin peni-S;

2. ampicilina + sulbactam: spectru apropiat;

3. ticarcilina + acid clavulanic: lărgirea spectrului ticarcilinei;

4. piperacilina tazobactam: recuperarea activității pe anumiți BGN şi B. fragilis;

5. sulbactam:

Spectru - N. gonorrhoeae, Acinetobacter şi P. cepacia.

Efecte adverse

Tulburări digestive: grețuri, vărsături, mai ales diaree; stomatite şi vaginite cu candida; r. alergice; citoliză şi colestază hepatică rare.

Indicații clinice

Augmentin (ampicilină + sulbactam); i. comunitare; i. respiratorii; i. ginecologice; i. gonococice (g. secretor de betalactamază), i. stomatologice severe: abces, flegmon, cefulită, parodontite; i. pielii şi ț. moi - plăgi traumatice, prin muşcături de animale; i. severe digestive - parenteral.

2. ticarcilină + acid clavulanic: *i. severe cu BGN* (nu meningite) de spital, asociat cu aminoglicozid, fluorochinolone, sau cotrimoxazol; *i. la neutropenici*.

3. piperacilină + tazobactam: *i. severe, de spital, polimicrobiene*, cu g. GP şi GN producători de betalactamaze (nu meningite); *i. la neutropenici*.

4. sulfabactam în asociere cu betalactamine + ticarcilină sau + piperacilină sau + mezlocilină sau + cefoperazonă sau + ceftazidima sau + cefotaxima.

Posologie - augmentin (amoxicilină + acid clavulanic); **oral:** A = 1,5 g amoxicilină/zi-4 g/zi (3 prize), C = 40-50 mg/amoxicilină/kg/zi (3 prize), Sugar = 80 mg/kg/zi (3 prize); **IV** A = 4-6-8-12 g/zi - (4 prize), C = 100 mg/kg/zi (4 prize);

- **tazocilină -tazobactam** (piperacilină + tazobactam) exclusiv parenterală A = 4 g/zi (3 prize), până la 12 g/zi , C > 12 ani;

- doze maxime - 16 g (piperacilină), perfuzie de 30 minute;

- **Timentin** (ticarcilină + acid clavulanic) A = 10-20 g/zi (4 prize), C = 250 mg/kg/zi.

- **Unasyn**-sultamicin (sulbactam + ampicilină) A = 1.5-4 g/zi (3 prize), C = 50 mg/kg/zi.

AMINOGLICOZIDE
(AMINOZIDE) (AGZ)

Bactericide, prin inhibiția sintezei proteinelor, legându-se la interferența dintre cele 2 unități ribosomale 30S şi 50S. Acțiune dependentă de **rapiditatea concentrației înalte serice.**

Clasificare:

AGZ de generație I (AGZ - G1) (biosintetice, naturale): streptomicina, kanamicina, neomicina, paromomicina, spectinomicina;

AGZ de generația II (AGZ - G2) (biosintetice, naturale): gentamicina, tobramicina, sisomicina;

AGZ de generația III (AGZ - G3) (semisintetice prin acilare): amikacina, dibekacina, hebekacina, netilmicina.

Spectru:

• **g. uzual S**: BGN: Enterobacteriaceae, H. influenzae; stafilococ meti-S, N. meningitidis;

• **g. inconstant S**: P. aeruginosa, Acinetobacter, BGN secretori de betalactamaze cu spectru larg;

• **g. R:** B. cepacia, S. maltophilia, Treponema, L. pneumophila, Mycoplasma, Chlamydia, g. anaerobi, stafilococ meti-R, pneumococ, enterococ;

• **spectru particular**: streptomicina - M. tuberculosis; amikacina şi isepamicina;

M. atipice spectinomicina - N. gonorrhoeae.

Mecanism de acțiune

Puternic şi rapid bactericide; activitate dependentă de concentrație; efect postantibiotic (EPA).

Farmacocinetică

Nu se absorb în intestin; semiviață de eliminare 2 ore; **difuziune mediocră în LCR**; eliminare renală sub formă activă; în **insuficiența renală** - dozele vor fi **ajustate obligatoriu**: concentrații serice crescute, scade concentrația urinară; la nou-născut, eliminare mult mai lentă la prematur.

Indicații

În **asociație** frecventă cu **betalactamine** sau **fluorochinolone** la: *i. severe cu BGN aerobi* - localizate sau bacteriemice; *i. severe cu P. aeruginosa; i. sistemice cu stafilococ meti-S* în asociere cu penicilină M, o C1G sau un glicopeptid; *endocardite streptococice* în asociere cu o betalactamină sau un glicopeptid; *i. la neutropenici şi imunodeprimați*; *listerioză*. Particulare: *i. urinare cu g. multirezistenți; tuberculoză* - streptomicina; *micobacterioze atipice şi nocardioză* - amikacina; *i. gonococică* - spectinomicina.

Contraindicații - alergie la aminoglicozide; miastenie.

Precauții

Nefrotoxicitate şi ototoxicitate: bolnavi cu anomalii vestibulare şi cohleare; în insuficiența renală - dozaj seric de control, adaptarea dozei, spațializarea dozelor, în funcție de clearance-ul la creatinină; evitarea tratamentelor repetate şi prelungite; la anestezie; nu la gravide, nici în perioada de alăptare.

Interacțiuni medicamentoase

Evitarea asocierii cu diuretice active pe ansa lui Henle, ca şi cu amfotericină B, cisplatină, daunorubicină; potențează acțiunea curarimimeticelor, miorelaxantelor şi anestezicelor generale, risc de blocaj neuro-muscular până la paralizie respiratorie; nu se amestecă în seringă cu alte medicamente: incompatibilități fizico-chimice.

Efecte adverse

Nefrotoxicitate (10%) - doze /zi >, tratament prelungit peste 10 zile, insuficiență renală preexistentă, dezordini hidroelectrolitice şi acido-bazice, medicamente nefrotoxice.

Toxicitate cohleo-vestibulară (3-14%) atingerea cohleei (1-4%) cea vestibulară, - cu aceiaşi factori de risc de mai sus, în plus o afectare auditivă anterioară. Leziunea cohleară este ireversibilă.

R. alergice:- minore.

Administrare: o doză unică/zi - perfuzie lentă de 30 minute, durata 7 zile; uzual (2-3/zi); dozaje serice: valoare la vârf şi la 24 ore, plasmatice.

Posologie:

Aminoglicozide de uz local: framicetina - injecții în cavități infectate la adult; paromomicină - oral (x3-4/zi) C= 50 mg/kg/zi; neomicina A = 1-2 g/zi - oral (x4/zi); C = 50 mg/kg/zi;

Aminoglicozide de uz parenteral: amikacina A = 15 mg/kg/zi - IV /IM (x1-2/zi), C = 10-15 mg/kg/zi; dibekacina A şi C = 2-3 mg/kg/zi IV/IM/(x1-2/zi); gentamicina A şi C - 3 mg/kg/zi - IV/IM (x1-2/zi); isepamicina A şi C = 15 mg/kg/zi - IV/IM (x1-2/zi); kanamicina A = 1-2 g/zi - IV/IM (x2/zi), C = 10-20 mg/kg/zi; netilmicina A = 4-6 mg/kg/zi IV/IM, C = 6-7.5 mg/kg/zi (x1-2/zi); sisomicina A = 3 mg/kg/zi - IV/IM, C = 3-4.5 mg/kg/zi (x1-2/zi); spectinomicina A = 4 g o doză unică IM; streptomicina A = 1-1.5 g/zi - IM (x 1/zi), C = 25-50 mg/kg/zi; tobramicina A = 3 mg/kg/zi IV/IM, C = 3-5 mg/kg/zi (x1-2/zi).

CICLINE

Cicline de generația 1 tetraciclină, oxitetraciclină.

Cicline de generația 2 limecilină.

Cicline de generația 3 doxiciclină, minociclină.

Spectru:

• **g. uzual S** (CMI < 4 mg/l): Brucella, Pasteurella, H. influenzae, Chlamydia, M. pneumoniae, U. urealiticum, Rickettsia, C. Burneti, Leptospira, T. pallidum, B. burgdorferi, Propionibacterium acnes, F. tularensis;

• **g. inconstant S**: N. gonorrhoeae, v. cholerae.

Farmacocinetică

Absorbție intestinală excelentă, dar redusă de antiacide şi calciu; semiviața de eliminare 18 ore; difuziune tisulară bună, mediocră în LCR; concentrații mari intracelulare; excreție biliară sub formă activă.

Efecte adverse

Tulburări digestive - grețuri, vărsături, ulcerații esofagiene, dismicrobism intestinal; r. de fotosensibilizare; **anomalii osoase şi dentare**: colorație galbenă sau brună, hipoplazia smalțului dentar, până la vârsta de 8 ani; tulburări vestibulare acute cu minociclină: vertij şi ataxie; rar neutropenie, trombopenie, a. hemolitică.

Contraindicații

La gravidă, alăptarea; copil < 8 ani; expunere la soare.

Precauții

Cu antiacide, calciu, care scad absorbția; se iau în timpul mesei; cresc efectul anticoagulant al antivitaminei K prin modificarea florei intestinale.

Indicații

De primă intenție: bruceloză (+rifampicină sau streptomicină); i. genitale cu chlamydia şi Mycoplasma, Rickettsioze; *de a doua intenție:* pneumonii atipice chlamydiale şi mycoplasmice; pasteurelloza; leptospiroza;lues; tularemie, boala Lyme, acnee.

Posologie

Cicline de generația 1: tetraciclină 1.5-2 g/zi - oral (x2-4/zi), oxitetraciclină 250-500 mg/zi - IM (x1/zi); *cicline de generația 2*: limecilină 600 mg/zi - oral (x2/zi); *cicline de generația 3:* doxiciclină 3 mg/kg/zi - oral (x1/zi); 200mg/zi-IV (x 1/zi) în perfuzie de 1 oră; minociclină 3 mg/kg/zi - oral (x1/zi).

MACROLIDE

Substanțe cu nucleu macrociclic lactonic, care inhibă sinteza proteinelor bacteriene, fixându-se pe subunitatea 50S a ribozomului;

- **bacteriostatice**, cu concentrații tisulare şi intracelulare crescute;

- **clasificare în funcție de numărul de atomi de carbon**:

• C14-claritromicina; diritromicina; eritromicina; oleandomicina; troleandomicina;

• C15 - azitromicina;

• C16 - josamicina; midecamicina; spiramicina.

Farmacocinetica

Concentrații serice mari la roxitromicină; difuziune bună tisulară (nu în LCR şi ț. nervos); concentrații mari în macrofage şi polinucleare; metabolizare hepatică şi eliminare biliară; semiviața de eliminare prelungită: priză unică, terapie scurtă.

Efecte adverse

Tulburări digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale; r. alergice, rar hepatită citolitică; acufene şi surditate la vârstnici, cu insuficiența renală sau hepatică.

Interacțiuni medicamentoase

Cu ergotamina - risc de ergotism cu necroza extremităților; dischinezii cu bromocriptină; tulburări de comportament cu triazolam; cresc nivelul seric al ciclosporinei; nu se asociază teofilina; sunt contraindicate antihistaminice: tulburări de ritm cardiac.

Spectru: îngust, inactiv pe enterobacterii.

• **g. uzual S**: stafilococ meti-S, streptococ A, B, C, G, F, nongrupabil, R. equi, B. pertussis, C. jejuni, H. pylori, C. diphteriae, M. pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Coxiella, Treponema pallidum, B. Burgdorferi, Leptospira, Actinomyces, Porphyromonas;

• **g. moderat S:** N. gonorrhoeae, U. urealiticum, Vibrio, H. influenzae;

• **g. inconstant S**: pneumococ peni-S, I sau R, E. faecalis, faecium, C. perfringens, Peptostreptococcus;

• **g. R**. stafilococ meti-R, B. fragilis, Fusobacterium, enterobacterii, Pseudomonas, Acinetobacter, M. hominis, Nocardia.

Alte activități anti-infecțioase - Spiramicina - activă pe formele vegetative de T. gondii; claritromicina şi azitromicina active pe M. atipice, M. leprae şi T. gondii.

Indicații

Angine acute cu streptococ la bolnavi ***intoleranți la peniciline****; i. de căi respiratorii inferioare; pneumonii cu M. pneumoniae, C. psittaci, C. pneumoniae, L. pneumophila; i. cu M. avium şi T. gondii (şi în SIDA); i. cu H. pylori: claritromicina.*

Posologie:

eritromicină:	A şi C = 25-50 mg/kg/zi	oral (x3/zi);
e lactobionat	A = 2-3 g/zi	IV (x3/zi)
	C = 20-40 mg/kg/zi	
spiramicina	A = 6 MU/zi	oral - IV (x2/zi)
	C = 1.5 MU/10/kg/zi	
midecamicina	A şi C = 50 mg/kg/zi	oral (x3/zi)
josamicina	A şi C - 30 mg/kg/zi	(oral)
roxitromicina	A = 300 mg/zi	oral (x2/zi)
	C = 5-8 mg/kg/zi	
claritromicina	A = 500 mg-1.5 g/zi	oral (x2/zi)
diritromicina	A = 500 mg/zi	oral (x1/zi)
azitromicina	A - 250-1000 mg/zi	oral (x1/zi)

LINCOSAMIDE

Lincomicina şi clindamicina.

Spectru:

• **g. uzual S**: (CMI < sau = 2 mg/l); stafilococ meti-R, streptococ, Erisipelothrix, C. diphteriae, Capnocytophaga, Campylobacter, Gardnerella vaginalis, M. hominis, M. pneumoniae, C. trachomatis, C. perfringens, Actynomices, Propionibacterium, Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium, Veilonella;

• **g. inconstant S**: S. pneumoniae, B. fragilis.

• **g. R.** (CMI > 2 mg/l); stafilococ meti-R, enterococ, Neisseria, C. jeikeium, Listeria, enterobacterii, P. aeruginosa, Acinetobacter, Haemophilus, Pasteurella, Legionella, Nocardia, Ureaplasma, C. difficile, M. catarrhalis; clindamicina - activitate pe T. gondii.

Farmacocinetica

Absorbție digestivă slabă pentru lincomicină şi bună pentru clindamicină; bună difuziune tisulară, (os, abces cerebral); concentrație intracelulară ridicată, mai ales în macrofage; metabolizare hepatică; eliminare mixtă biliară şi urinară.

Efecte adverse

Tulburări digestive - diaree (20%); colită pseudo-membranoasă - presiune de selecție pe clostridium difficile; r. hepatice rare; tulburări hematologice rare: leucopenie, neutropenie, trombopenie; r. cutanate alergice (mai frecvent în SIDA).

Indicații

I. cu anaerobi (inconstant pe B. fragilis); *i. stafilococice* - osteomielită; *i. cu Actinomyces*; *profilaxia endocarditei bacteriene* la pacienții intoleranți la betalactamine; *toxoplasmoza* cerebrală în SIDA - în asociere cu pirimetamina, la pacienții intoleranți la sulfadiazină; *paludism* cu Plasmodium falciparum - uneori în asociație cu chinina.

Posologia:

lincomicina	A - 20-40 mg/kg/zi	oral
	C = 25-50 mg/kg/zi	oral
	A = 10-20 mg/kg/zi	IV/IM (x3/zi)
	C = 10-30 mg/kg/zi	
clindamicina	A = 10-30 mg/kg/zi	oral IM-IV
	C = 10-30 mg/kg/zi	

SINERGISTINE

Preistinamicina şi virginiamicina - un amestec a 2 compuşi: streptograminele A şi B, sinergice, cu acțiune **bactericidă**.

Absorbție orală bună, difuziune tisulară bună (nu trec în LCR); excreție biliară.

Efecte adverse

Tulburări digestive - epigastralgii, grețuri, vărsături (reduse de ingestia cu masa); alergii cutanate rare.

Interacțiuni medicamentoase

Cresc nivelul circulant al ciclosporinei - ajustarea posologiei.

Indicații

I. stafilococice - conform antibiogramei; *impetigo* - la pacienți intoleranți la betalactamine; *pneumonii comunitare; otite şi sinuzite.*

Posologie:

pristinamicina	A şi C= 50-75 mg/kg/zi	oral (x3/zi)
virginiamicina	aceleaşi doze	

FENICOLI

Cloramfenicol şi tiamfenicol.

Spectru:

• **g. S**: g. aerobi GP - stafilococ meti-S, streptococ, pneumococ;
• g. aerobi GN - meningococ, gonococ, Salmonella, H. influenzae, Shigella, Yersinia;
• g. intracelulari: Chlamydia, Rickettsia, Mycoplasma;
• g. anaerobi GP: Clostridium, Peptococcus;
• g. anaerobi GN: Fusobacterium, Bacteroides.

Farmacocinetica

Absorbție digestivă bună şi rapidă (90%); distribuție bună în țesuturi şi umori, **în LCR** (30-50%) şi **parenchimul cerebral;** inactivare hepatică prin glicuronoconjugare, eliminare renală sub formă inactivă pentru cloramfenicol; tiamfenicolul nu este inactivat hepatic, se elimină renal sub formă activă.

Efecte adverse

Toxicitate hematologică: -cloramfenicol-

- **aplazie medulară tardivă**, imprevizibilă, fără relație cu doza, excepțional mortală, cu mecanism imuno-alergic (1/30.000);
- sindrom cenuşiu la nou-născut şi prematur
- tiamfenicol şi cloramfenicol:
- **aplazie medulară precoce**, pe cele 3 linii, reversibil la oprirea terapiei.

Accidente neurologice: nevrita optică rară.

Contraindicații

La gravide, **copil < 6 ani**; insuficiență renală, medulară.

Precauții

Control al hemoleucogramei cu **reticulocite**: înainte de tratament şi apoi de **1-2 ori/săptămână;** durata maximă 3 săptămâni; supravegherea funcției hepatice; interferența medicamentoasă - prin inhibiția anumitor metabolisme - creşterea nivelului seric pentru sulfamide hipoglicemiante, anti-vitamine K, hidantoine.

Indicații

Abcese cerebrale, *empieme subdurale* (100 mg/kg/zi) în asociere cu C3G; *meningite cu H. influenzae,* la **copii alergici la betalactamine;** *febră butonoasă mediteraneană, febra Q şi tifosul exantematic* la copil, de a doua intenție (50 mg/kg/zi); *febra tifoidă* - **de a doua intenție.**

Posologie

Cloramfenicol	A = 2-3 g/zi	
	C = 25-50 mg/kg/zi	oral (x4/zi)
Tiamfenicol	A = 1.5-3 g/zi	IM, IV oral (x3/zi)
	C = 30-100 mg /kg/zi	

RIFAMICINE

Rifamicina SV, rifampicina, rifabutin; bactericide, care blochează inițierea transcripției ADN bacterian, fixându-ae pe subunitatea B a ARN polimerazei.

Rifampicina

Spectru:- foarte activă asupra:

• **g. GP**: stafilococ auriu, S. epidermidis, S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae.

• BGN: N. meningitidis, H. influenzae;

• **g. cu multiplicare intracelulară:** micobacterii: complex tuberculos, M. leprae; Legionella, Brucella.

Farmacocinetica - absorbție digestivă buna; distribuție tisulară bună: os, LCR, pulmoni, ficat, rinichi, țesuturi moi; penetrație bună intracelulară; metabolizare hepatică, excretată în bilă (80%) ca produs activ; excreție urinară (6-30%).

Efecte adverse

• **accidente hepatice**:

- 3 factori de risc: hepatopatie preexistentă; etilism; **asocierea cu medicamente hepatotoxice: izoniazida.**

Rifampicina favorizează degradarea izoniazidei într-un metabolit acetilat, care este hepatotoxic;

• accidente de **hipersensibilizare**: febră mialgii, insuficiența renală acută (nefropatie interstițială) anemie hemolitică, eozinofilie, trombopenie (mecanism auto-imun); tulburări digestive: gastralgii, grețuri; r. cutanate: prurit, erupție.

Contraindicații

Hipersensibilitate la rifampicină; gravide, nou-născut, porfirie insuficiență hepatică, obstrucție biliară totală.

Interferențe medicamentoase

Inductor puternic de enzime microsomiale hepatice; rezultă scăderea semivieții medicamentelor cu metabolism hepatic: estroprogestative, antivitamina K, betablocante, digitalice, corticoizi, antidiabetice orale, hidrochinidina, ciclosporină, ketoconazol, dapsonă, tiroxină; utilizarea concomitentă de ritonavir - interzisă; posologie redusă la jumătate, cu indinavir.

Indicații

Monoterapia conduce la emergența tulpinilor rezistente - **asociere**; **i. cu micobacterii**: *tuberculoză* - în asociere HIN + PZA + EMB, *lepră* - în asociere cu dapsona şi clofazimina; i. *stafilocococe: endocardita cu S. epidermidis meti-R,* pe proteză valvulară, cu un glicopeptid şi un aminoglicozid; *septicopioemie cu S. aureus* - în asociere; osteită, osteo-artrită, spondilodiscită - cu fluorochinolone sau pristinamicină; *bruceloză* - cu doxiciclină; *legioneloză* - cu un macrolid sau o fluorochinolonă; *profilaxia meningitei meningococice* - monoterapie.

Rifabutin

Acțiune bună asupra M. avium intracellulare, M. xenopi şi M. Kansasii.

Indicații

I. cu micobacterii atipice - 300 mg/zi cu claritromicină şi etambutol; *profilaxia i. cu M. avium* la infectați cu VIH (HIV), care au TCD4 < 50 limfocite/mmc; interacțiune cu antiproteaze.

Posologie:

Rifamicina SV	A (x2-3/zi) -local	
Rifampicină - Rifadin	A şi C = 10-30 mg/kg/zi	oral/IV
- Rimactan	la fel	oral (x1/zi)
Rifabutin	A = 300 mg/zi	oral

CHINOLONE (Q)

Spectru: chimolone de generația I (urinare) (Q1G).

• **g. uzual S**: E. coli, P. vulgaris, K.oxytoca;

• **g. inconstant S**: P. mirabilis, K. pneumoniae, P. rettgeri;

• **g. R**: Enterococcus, Pseudomonas, Acinetobacter.

Fluorochinolone - de generația a - II-a (Q2G)

• **g. uzual S**: E. coli, K. oxytoca, P. vulgaris, M. Morganii, Salmonella, Shigella, Yersinia, H. influenzae, M. catarrhalis, Neisseria, B. pertussis, Campylobacter, Vibrio, Pasteurella, Staphylococcus meti-S, M. hominis, Legionella;

• **g. moderat S**: M. pneumoniae;

• **g. inconstant S:** E. cloacae, C. freundii, K. pneumoniae, P. mirabilis, Providencia, Serratia, P. aeruginosa;

• **g. R**: Stafilococ meti-R, S. pneumoniae, enterococi, L. monocytogenes, Nocardia, U. urealiticum, anaerobi, micobacterii.

Mecanism de acțiune, rezistență

Inhibiția rapidă a ADN bacterian, a ADN - topoizomerazelor **(gyraze)** cu rol în spiralarea cromosomului ADN bacterian. Împiedicarea supraspiralării duce la moartea bacteriei.

• **bactericide**

• rezistență dobândită prin mutație cromosomică, prin afectarea ADN gyrazei şi/sau prin scăderea permeabilității legate de o modificare a porinelor.

Farmacocinetica

Biodisponibilitate redusă pentru chinolonele urinare; fluorochinolonele au o biodisponibilitate excelentă pe cale orală; foarte bună difuziune serică, tisulară şi penetrație intracelulară; majoritatea se elimină în urină neschimbate.

Indicații

• chinolone urinare; *i. urinare joase - cistita acută*;

• **fluorochinolone sistemice**: *i. urinare* neparenchimatoase, parenchimatoase: *i. genitale*: prostatita (elecție); salpingita, pelviperitonita; B.T.S. (+ augmentin), uretrita gonococică; şancru moale; **i. gastro-intestinale**: febră tifoidă 5-10 zile - ofloxacină sau ciprofloxacină; diaree acută bacteriană cu g. invaziv; *i. ORL:* sinuzită cronică (+augmentin), otită externă malignă cu Pseudomonas, otită cronică (ciprofloxacina); sinuzita cu pneumococ peni-R; sparfloxacina; *i. respiratorii joase*: pneumonie gravă (+ betalactamină); p. nosocomială; suprainfecție la B.P.C.O.;

mucoviscidoză; legioneloză; *i. osteo-articulare*: stafilococ sensibil, enterobacterii; pseudomonas - ciprofloxacina; *i. oculare superficiale*; **în asociere:** bacteriemii, *i. la granulopenici*, *meningite purulente secundare* (+C3G).

Efecte adverse

Tulburări digestive, convulsii, mioclonii, t. neurosenzoriale; artralgii, mialgii; tendinopatie (pefloxacina) cu riscul rupturii tendonului lui Achile, la vârstnici, în caz de corticoterapie şi terapie prelungită; fotosensibilizare (sparfloxacină); cristalurie; citoliză hepatică.

Contraindicații

La gravide şi alăptare, copil în perioada de creştere, hipersensibilizare, deficit în G6PD, asocierea enoxacină + teofilină.

Precauții - ajustarea dozei:

Insuficiență hepatică şi renală, la vârstnici; interacțiuni medicamentoase cu: antiacide - scad absorbția digestivă (2 ore interval); teofilină, ciclosporină, digitalice, acid nalidixic şi melfalan - risc de enterocolită hemoragică mortală.

Posologie:

Q. urinare (Q1G)		
acid nalidixic (negram)	A şi C = 30 mg/kg/zi	oral (x2/zi)
acid oxolinic	A = 25 mg/kg/zi	oral (x2/zi)
acid pipemidic	A = 800 mg/zi	oral
flumechina	A = 1200 mg/zi	oral (x3/zi)
norfloxacina	A = 800 mg/zi	oral (x2/zi)
enoxacina	A = 400-800 mg/zi	oral (x2/zi)
Q sistemice (Q2G)		
pefloxacina	A = 800 mg/zi	oral şi IV (x2/zi)
ofloxacina	A = 400 mg/zi	oral şi IV (x2/zi)
ciprofloxacina	A = 1-1.5 g/zi 400 1200 mg/zi	oral (x2/zi) IV(x2-3/zi)
sparfloxacina	A = 200 mg/zi	oral (x1/zi)
colir în oftalmologie:		
ofloxacină, norfloxacină:		2-4 picături (x4/zi)

POLIPEPTIDE

Acționează pe membrana externă a BGN.

Spectru: enterobacterii, **foarte toxice.**

Farmacocinetica

Polimixina B - **topic**: colir, picături auriculare, ovule, a. cutanate; **polimixina E** (colistina), nerezorbabilă digestiv şi local, parenteral - difuziune slabă, eliminată renal sub formă activă.

Efecte adverse

Tipic - alergie; **parenteral** - **nefrotoxicitate**, potențată de aminoglicozide şi cefalosporine; colistina în picături auriculare: toxicitate cohleo-vestibulară - containdicată pe timpan deschis.

Indicații - *topic* - polimixina B în conjunctivite bacteriene, otite externe; *oral* colistina (colimicina): decontaminarea tubului digestiv (eficacitate discutabilă), A = 100.000-250.000u/kg/zi - oral la 6-8 h; *parenteral* - polimixina E - colistina (colimicina) indicație excepțională pe antibiogramă - în i. severe cu BGN multirezistenți: Acinetobacter; *aerosoli* -i. respiratorii cu piocianic (mucoviscidoză).

MUPIROCINA

Antibiotic nou - reprezentant unic al clasei de antibiotice; Bactroban - pomadă 2%.

Mod de acțiune: inhibă **izoleucil-ARN sintetaza,** care permite sinteza ARN de transfer.

Spectru:

Coci GP-S. aureus, S. epidermidis şi S. Haemolyticus meti-R sau multirezistenți; expune la emergență t. de s. aureus; absorbție trasncutanată slabă, cu efect maximal local; toleranța excelentă (senzație de arsură).

Indicații - exclusiv: eradicarea portajului nazal de S. aureus.

Utilizare: nazală, perineală, axilară, pe mâini şi plăgi operatorii.

GLICOPEPTIDE

Spectru: gGP, nu dau rezistență încrucişată cu alte antibiotice.

Mod de acțiune:

Inhibiția sintezei peretelui bacterian, blocând formarea de peptidoglican. **Bactericide lente**, dependente de timp; nerezorbabile oral, **parenterale**; **antistafilococice majore** (g. multirezistenți); **vancomicina** şi **teicoplanina**; foarte costisitoare.

Spectru:

• **g.uzual S** (CMI < sau = 4 mg/l) - stafilococ auriu, s. coagulazo-negativ (SCN) pentru vancomicină şi s. meti-R, enterococ, pneumococ şi peni-R, corinebacterii, C. difficile, Listeria, R. equi, Peptostreptococcus;

• **g. inconstant S:** SCN pentru teicoplanină;

• **g. R** (CMI > 16 mg/l) - N. asteroides, Leuconostoc, Erysipelothrix, lactobacili, micobacterii, BGN, Rickettsii, Bartonella, Mycoplasma, Chlamydia, Treponema, Leptospira.

Rezistența dobândită - rară:

SCN şi enterococ (de viitor); stafilococ - SCN meti-R a dobândit rezistență la teicoplanină, dar este sensibil la vancomicină; enterococ -R la vancomicină: t. de E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum şi E. avium ± sensibilitate la teicoplanină.

Farmacocinetica

Nerezorbabile oral; difuziune tisulară bună, variabilă prin meningele inflamat; eliminare renală nemetabolizate; semiviața de eliminare este prelungită în insuficiența renală (adaptarea dozei).

Efecte adverse

Intoleranța locală - IM - necroză la vancomicină; flebite; r. de **hipersensibilizare: "Red man Syndrom"** sindrom anafilactic, la vancomicină după perfuzie rapidă: erupție la față, gât şi torace superior, prurit şi dureri musculare. Eliberarea de histamină din mastocite şi bazofile; febră, urticarie, erupție maculoasă, grețuri şi vărsături; eozinofilie, şi neutropenie reversibile; creşteri de transaminaze şi fosfataze alcaline; **toxicitate renală şi auditivă** - prevenire cu hidratare suficientă; dozaje serice repetate: concentrații serice la vârf - vancomicina între 30-45 μg/ml şi teicoplanina între 40-50 μg/ml, ambele cu nivel rezidual de 10-15 μg/l.

Indicații

Tratament curativ parenteral • *i. severe cu stafilococ meti-R*: bacteriemii (elecție) - teicoplanina 6 mg/kg (CMI în mediu lichid); • endocardite: (elecție): vancomicina 30 mg/kg/zi, teicoplanina 12 mg/kg/zi nivel seric rezidual 20-30 μg/l, antibiograma şi asocierea altor antistafilococice în caz de **endocardită pe proteză;** peritonite, mediastinite: i. osteo-articular, E. meningite, ventriculite **pe valvă de derivație;** infecții pe cateter sau implanturi; *i. cu stafilococ meti-S*; pacienți intoleranți la betalactamine; *i. cu streptococ, enterococ şi pneumococ*; *meningite cu pneumococ peni-R*, asociere de C3G (cefotaxima sau ceftriaxona) cu vancomicina în doză de 40-60 mg/kg/zi; *tratament empiric în i. la neutropenici*, vancomicina.

Tratament curativ oral • colita pseudomembranoasă cu *c. difficile*; • *enterocolite stafilococic:* A = 500 mg (x4/zi) - 10 zile, C = 40 mg/kg/zi (25-30 mg/kg/zi) (x3-4 prize), fără a depăşi 2 g/zi.

Tratament preventiv • profilaxia **endocarditei bacteriene** la bolnavi intoleranți la betalactamine • profilaxia cu antibiotice **chirurgicală**: cardiacă, vasculară, sau ortopedică, prevalența înaltă a.i. cu stafilococ meti-R) •decontaminarea digestivă (cu prudență-presiune selectivă).

Posologie

1. Vancomicina: A - 1 g la 12 ore (25-50 mg/kg/zi)• meningite severe - 40-60 mg/kg/zi în 4 perfuzii de **minimum o oră** sau PEVC • copil peste 1 lună vârstă: 40 mg/kg/zi în 4 perfuzii/zi (25-30 mg/kg/zi) • insuficiență renală - dozaje serice cu ajustarea dozei;

2. Teicoplanina: • A = IM şi IV • injecție lentă 1 minut • perfuzie de 30 minute •i. de gravitate medie: 400 mg (în prima zi), apoi 200 mg/zi - I.M./I.V o injecție /zi • i. severe - doza de atac 6 mg/kg IV la fiecare 12 ore (1-4 zile), urmată de doza de întreținere: 400 mg/zi IM sau IV (6 mg/kg/zi) • **sugar şi copil (exclus nou-născut)**; doza de atac 10 mg/kg, la fiecare 12 ore (primele 3

injecții) urmate de 10 mg/kg/zi într-o injecție IV sau IM • în insuficiența renală - monitorizare cu dozaje serice.

SULFAMIDE

CLOTRIMOXAZOL (CTX)

Sulfamidele clasice sunt bacteriostatice prin inhibiția sintezei microbiene a acidului folic; utilizare redusă din cauza efectelor adverse şi a rezistenței bacteriene:sulfasalazina în b. CROHN şi colita ulceroasă.

- CTX: **trimietoprim** asociat cu **sulfametoxazol** (TMP-SMX);

- alte asocieri:• TMP + sulfadiazina (cotrimazim) • TMP + sulfamoxol (cotrimafol); TMP este un **inhibitor al dehidrofolat-reductazei**, ceea ce permite potențializarea activității sulfamidelor prin **inhibiția secvențială a sintezei acidului folic.**

Spectru

• **g. uzual S**: s. aureus, şi meti-R, streptococ A, C, G, Listeria, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, S. maltophilia, Alcalinogenes sp, Haemophilus sp, Nocardia;

• **g. inconstant S**: streptococi non grupabili, SCN, S. pneumoniae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, E. coli, Klebsiella, Enterobacter sp, P. vulgaris, M. morganii, Providencia sp, Serratia sp, Citrobacter sp, V. cholerae;

• **g. R**: enterococi, Pseudomonas sp, Acinetobacter sp, Campylobacter, Brucella, anaerobi, Mycobacterii, Legionella, Chlamydiae, Mycoplasma, spirochete;

• **antiparazitar:** T. gondii; P. carinii.

Farmacocinetica

Asocierea în raport 1/20 are sinergie maximală; distribuție tisulară bună, biotransformare hepatică: 30% trimetoprim - glucorono-conjugare, 60% sulfamide - acetilare.

Efecte adverse

Ale sulfamidelor: gastro-intestinale, r. alergice cutanate, anemie macrocitară.

Indicații

De primă intenție: i. urinare cu g. S: cistită acută (monodoză 2 cp); i. urinare recidivante (7-10 zile); şancru moale; *de a doua intenție* prostatite acute - 6 săptămâni; suprainfecția BPCO - 10 zile; gastroenterite cu G. invazivi: salmonella, shigella; meningita cu Listeria asociat cu amoxicilina; *indicații specifice* : terapia de atac a i. cu P. carinii, TMP 15mg/kg/zi + SMX 75 mg/kg/zi - IV; alternativă: TMP 20 mg/kg/zi + dapsonă 100 mg/zi - oral; durata 3 săptămâni; prevenirea primară a pneumocistozei (PCP) şi toxoplasmozei şi secundară a PCP în cursul i. cu VIH (HIV) - 1 cp. TMP-SMX/zi; nocardioza.

Posologie

A = 16-320 mg TMP/zi - 2-4 cp/zi	oral (x2/zi)
cp-80 mg TMP/400 mg SMX	IM-IV-2-4fiole/zi (x2/zi)
C = 6 mg TMP/kg/zi	

(cp 20 mg TMP/100 mgSMX) doză maximă 20 mg /TMP/kg/zi	

NITROFURANI

Antibiotice minore; **bacteriostatice** cu acțiune pe enterobacterii comunitare: salmonella, shigella; utilizare intestinală, puțin absorbit.

B.D.A; Furazolidon A = 400 mg/zi; C = 7-10 mg/kg/zi; durata 6 zile; utilizare urinară, bine absorbiți şi eliminați rapid în urină: nitrofurantoin: A = 1600 mg/zi oral (x3/zi), C = 200-800 mg/zi, durata maximă - 2 săptămâni ; i. urinare joase.

IMIDAZOLI

Sunt 5 nitroimidazoli/antibiotice care produc inhibiția sintezei acizilor nucleici, au o difuziune tisulară bună şi sunt active pe majoritatea bacteriilor anaerobe şi pe anumite protozoare.

Spectru:

• **g. uzual S**: Peptostreptococcus, C. perfringens, C. difficile, Clostridium sp, B. fragilis, Bacteroides sp, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella;

• **g inconstant S**: Bifidobacterium, M. Eubacterium;

• **g R**.: Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus,;

• **antiparazitar:** E. histolytica, T. vaginalis, G. intestinalis.

Farmacocinetica

Activi **oral**; calea **IV**: i. grave (metronidazol, ornidazol), profilaxie chirurgicală; difuziune tisulară bună şi în abcese; metabolism hepatic, eliminare urinară.

Efecte adverse

Tulburări digestive minore; efect antabuz (10%); hipersensibilizare; potențializarea antivitaminei K; tulburări neurologice la supradozare; spațializarea dozelor în insuficiența renală sau hepatică.

Contraindicații

Primul trimestru al sarcinii; alăptare; hipersensibilizare.

Indicații

T. curativ •i. cu anaerobi - metronidazol sau ornidazol oral sau în PEV • colită pseudomembranoasă - metronidazol oral 10 zile.

T. preventiv • i. cu anaerobi - intervenții chirurgicale digestive joase, proctologice şi biopsii de prostată transrectale • amibiază intestinală - metronidazol 5 zile, secnidazol sau ornidazol, sau t. "minut" cu o priză unică orală de tinidazol • giardiază: t. "minut" o doză de trinidazol oral • amibiază hepatică: t. clasic cu metronidazol 10 zile sau cu tinidazol oral - 3 zile • vaginită bacteriană: metronidazol oral 7 zile • trichomonază - o priză unică de tinidazol sau nimorazol oral asociată cu 10 zile, - ovule ginecologice de metronidazol.

Posologie:

metronidazol	A = 1.5-2 g/zi	oral la 8 ore

vaginal	500 mg/24 ore	
	C = 30 mg/kg/zi	
tinidazol	A = 1.5-2 g/zi	oral la 24 ore
	C = 50-70 mg/kg/zi	
ornidazol	A = 1-1.5/zi	oral la 24 ore
		IV la 12-24 ore
	C = 30 mg/kg/zi	
secnidozal	A = 1.5-2 g/zi	oral la 24 ore
	C = 30 mg/kg/zi	
nimorazol	A = 2 g/24 ore oral	

ANTITUBERCULOASE

Scheme terapeutice:

1. de primă linie

4 molecule:• rifampicina (RIF) • izoniazida (HIN) • pirazinamida (PZA) •etambutol (EMB).

Rifampicina (RIF): 10 mg/kg/zi - priză unică à jeun;

Izoniazida (HIN): 4-5 mg/kg/zi;

Pirazinamida (PZA) A = 30 mg/kg/zi (max. 2 g/zi), C = 20 mg/kg/zi;

Etambutol (EMB): 15-20 mg/kg/zi;

Tratament activ pe bacili extra şi intracelulari; permite sterilizarea completă a leziunilor tuberculoase; împiedică selecționarea mutantelor naturale rezistente; o priză unică/zi - 20 ore pentru multiplicarea BK.

2. de a doua linie

Aminoglicozide: streptomicina, amikacina;

- faza de atac a tuberculozei grave t. parenteral sau tuberculoză multirezistentă.

Streptomicina A = 0.5-1 g/zi IM sau perfuzie IV; sugar - 50 mg/kg/zi C = 25-50 mg/kg/zi - câteva săptămâni;

Amikacina A = 10 mg/kg/zi - IM sau IV în perfuzie .

Etionamida, cicloserina, capreomicina - foarte rău tolerate; utilizare unică în tuberculoza multirezistentă;

Fluorochinolonele - ofloxacina A = 800 mg/zi (atac); 400-600 mg/zi (întreținere);

Sparfloxacina - rezervată pentru tuberculoza multirezistentă;

Rifabutin, clofazimina, tiocetazona - cu utilizare redusă.

Conduita tratamentului

Terapia specifică va lua în considerație **rezistența primară** (anumite tulpini de BK la HIN sau STR), ca şi **rezistența secundară** care apare prin selecția unei mutante rezistente, cu un tratament condus defectuos.

Recomandări internaționale:

• asociere de cel puțin 3 antituberculoase de prima linie - 2 luni, apoi 2 tuberculicide de prima linie 4 luni;

HIN - RIF - PZA - 2 luni

HIN - RIF 4 luni

• la recădere sau rezistență primară - EMB se adauga la terapia de atac;

• terapie **6 luni** la TBC pulmonară şi **9 luni** - T. extrapulmonară sau la imunodeprimați, iar la T. osoasă sau meningiană durata se prelungeşte la **12 luni**;

• etambutolul nu se utilizează la copil.

PROFILAXIA CU ANTIBIOTICE

• indicații limitate

• riscuri: - selectarea de mutante rezistente prin presiune selectivă;
- sensibilizare la A
- ineficiență

Utilizare

Pentru un singur germen, sensibil; A cu spectru limitat; cu durata scurtă (excepție RAA, tuberculoză, malarie); individualizată, în chirurgia septică.

Contraindicată în viroze respiratorii; protecția în cortico terapia de scurtă durată şi de întreținere; chirurgia aseptică; **(Tabel 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33).**

TABEL 1.29 Indicațiile profilaxiei cu antibiotice în infecții specifice transmisibile (chimioprofilaxia specifică (M. Angelescu, 1998)

Boala care trebuie prevenită	Antibiotice Schema folosită	Observații
Scarlatina şi angina cu streptococ beta-hemolitic grup A	Penicilina V: 400000 u la fiecare8 ore, timp de 5 zile, sau Benzatinpenicilina (Moldamin): la copil, 600000 u, la adolescent 1200000 u	La contacți Protecție foarte bună Profilaxia nu se practică la adulti cu exudat faringian negativ
Difteria	Eritromicină propionil: 0,03g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Macrolide noi	La contacți (copii) nevaccinați, Schick-pozitivi; La adulți, depistați ca purtători recenți Protecție bună (uneori)
Meningococemia şi meningita meningococică	Penicilina V: 400000 u la fiecare 8 ore, timp de 5 zile, sau Rifampicină+minociclină (meningococi rezistenți)	La contacți (copii); la adulți, depistați purtători Protecție sigură

Tusea convulsivă	Eritromicină propionil: 0,03g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Macrolode noi	La contacți (copii) nevaccinați, Protecție bună (uneori)
Febra tifoidă	Cloramfenicol: 0,05g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Cotrimoxazol IV cp/zi*	Indicații foarte limitate, în infecții de laborator sau contaminare hidrică certă Protecție slabă
Holera	Tetraciclină: 0,05g/kilocorp/zi, timp de 4 zile	În caz de contact intim, în mediu epidemic
Pesta (ciuma)	Streptomicină 1g/zi+tetraciclină 2g/zi, timp de 5 zile	La contacți, în infecții de laborator
Morva	Sulfadiazină 4g/zi, sau Cotrimoxazol IV cp/zi timp de 5 zile	Idem
Tetanosul	Penicilina G sau V, timp de 7 zile (1600000 u/zi)+ATPA (0,5ml; i.m.). În stări de şoc posttraumatice: penicilina G+ATPA+ser antitetanic (10000 u.)	Rezervată plăgilor tetanigene, nerezolvate chirurgical,la nevaccinați; Protecție buna; La vaccinați, când asanarea chirurgicală este bună, rapel ATPA fără antibiotice
Blenoragia	Eritromicină; 2g/zi, timp de 3 zile, sau Tetraciclină sau Ampicilină sau Cefuroximă sau Ceftriaxonă	La contacți, în primele 24-48 de ore Protecție bună
Sifilisul	În primele 7 zile de la contact: Procainpenicilină (Efitard), 1200000 u/zi, 3 fiole odată, timpde 4 zile; a 5-a zi dibenzatinpenicilină (Moldamin) 1200000 u., i.m.; După 7 zile de la contact: Dibenzatinpenicilină (Moldamin) 1200000 u., 8 injecții i.m.din 3 în 3 zile (timp de 22zile), sau Penicilina G, 400000 u. la fiecare 6 ore, timp de 12 zile, sau Procainpenicilină (Efitard) 1200000u/zi, într-o singura injecție, timp de 12 zile	Observare prelungită (clinic şi serologic), pentru confirmarea acțiunii profilactice; Protecție buna În caz de sensibilizare, Eritromicină sau Macrolide noi
Ornitoza	Tetraciclină; 0,05g/kilocorp/zi, timp de 5 zile	La contacții familiale şi în infecții de laborator Protecție bună
Tifosul exantematic	Tetraciclină; 0,05g/kilocorp/zi, timp de 5 zile	În infecții de laborator Protecție bună
Tuberculoza	Izoniazidă: 10mg/kilocorp/zi, 3 luni (variante)	Copii cu risc crescut de îmbolnăvire sau reactivare (în focar, anergie)
Malaria	Clorochină+pirimetamină (scheme variate)	La plecarea şi staționarea în zone endemice Rezultate bune

TABEL 1.30 Indicațiile antibioticelor în profilaxia suprainfecțiilor în medicina internă şi pediatrie (M. Angelescu, 1998)		
Situatia în care se previne suprainfecția	**Antibiotice Scheme folosite**	**Observații**

Reinfectii streptococice La bolnavii cu R.A.A., cardită sau nefrită poststreptococice	Benzatinpenicilină (Moldamin) săptămânal (săptămâni, lungi, ani)	Se practică numai la copii şi adolescenţi; la adulti, în mod selectiv. Protecţie buna
Prevenirea endocarditei bacteriene: a) Str. viridans: amigdalectomii, extractii dentare, intubatie, bronhioscopie etc. b) Enterococ: operaţii intraabdominale şi genitourinare c) Stafilococ: operaţii pe cord; circulaţie extracorporală	a) Penicilină G: 1mega u., bolus i.v., 1 oră înainte de intervenţie şi 8 doze de 1 megau., după, la fiecare 8 ore b)Ampicilină 1g+ gentamicină 160mg, bolus i.v., înainte de operaţie şi apoi încă 5-7 zile după, doze adaptate c) Cefalosporine generaţia III sau oxiciclină+gentamicină, înainte şi după, ca mai sus Alternativă la sensibilizaţi la penicilină: vancomicină ± gentamicină	Indicaţie la bolnavii cu risc mare: - valvulopatii reumatismale; - cardiopatii congenitale; - stenoză aortică sau mitrală calcificată; - proteze valvulare; - endocardită în antecedente; - prolaps de valvă mitrală; - şunturi arteriovenoase; - catetere intravasculare Dacă profilaxia este corecta (mai ales "ţintită"), rezultatele sunt bune
In viroze respiratorii acute, la bolnavi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă sau la sugari şi copii mici cu imunodeficienţă	Cotrimoxazol timp de 10-14 zile (II compr./zi) sau Doxicilină (Vybramycin), 0,1 g/zi, 10-14 zile, sau Tetraciclină, 1,5g/zi, 7 zile sau Ampicilină (oral), 1g/zi, 7 zile	Se previn puseurile acute bronşitice, care duc la decompensare (cord pulmonar cronic) Rezultate deseori bune La copii: doze adaptate, tetraciclinele interzise
În cursul corticoterapiei intensive sau în tratamente cu imunosupresive (situaţii de excepţie)	Penicilină G sau Doxicilină sau Cefalosporină, fiecare în doze uzuale, timp de 1-2-3 săptămâni	Indicaţii strict selective, la imunodeprimaţi Pericol de candidoză a mucoaselor Pericol de selectare de germeni rezistenţi de spital Tetraciclina, cotrimoxazolul şi cloramfenicolul sunt contraindicate
În boli de sânge (leucemii, agranulocitoză, pancitopenie etc.), de obicei, supuse corticoterapiei şi/sau citostaticelor	Penicilină G sau Doxicilină sau Cefalosporină (doze uzuale), timp de 1-2-3 săptămâni	Obligatoriu, în caz de angină ulceronecrotică de însoţire În rest, indicaţii selective, existând aceleaşi pericole ca mai sus Sunt interzise antibioticele medulotoxice (cloramfenicolul, cotrimoxazolul)
Reducerea hiperamoniaminei în precoma şi coma hepatică	Neomicină, 4-6g/zi (oral) +ampicilină 3 g/zi i.m., pe toată durata precomei sau comei hepatice	Indicaţie utilă, dar cu rezultate greu de apreciat
Prevenirea suprainfecţiilor de spital la bolnavii comatoşi supuşi manoperelor de terapie intensivă	Oxacilină (3g/zi, i.v.) + gentaimicină (160 mg/zi, i.v.) sau Ceftiaxonă	În coma diabetică, uremică, vasculară, prin toxice exogene care necesită hemodializă etc. Rezultate nesigure

Tabel 1.31 Frecvența infecțiilor chirurgicale în funcție de felul septic sau aseptic al procedurii chirurgicale, fără profilaxie cu antibiotice (M. Angelescu, 1998).

	Modalitatea intervenției	Proporția intervențiilor	Proporția infecțiilor postoperatorii	Indicație de profilaxie cu antibiotice
Aseptică	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar	75%	1-5%	Nu
Aseptică, cu inserție de material protetic sau dispozitive	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar	1-4%	1-5%	Da
Aseptică contaminată	Pătrundere inevitabilă în tractul respirator, gastrointestinal sau genitourinar (apendicectomie, histerectomie)	15%	8-15%	Da
Contaminată	Traumatism recent, ruptură majoră de organe sterile, pierderi mari ale continutului gastrointestinal, pătrunderea în tractul urinar sau biliar infectat	5%	15-20%	Da
Septică	Plăgi traumatice vechi cu țesut devitalizat, corpi străini, contaminare fecală	5%	30-40%	Tratament antibiotic anticipat

TABEL 1.32 Indicatiile antibioticelor în profilaxia suprainfecțiilor în specialităti chirurgicale (M. Angelescu, 1998)		
Situația în care se previne suprainfecția	**Antibiotice / Scheme folosite**	**Observații**

Traumatisme craniene cu fractură sau fisură de bază	Penicilină G (doze relativ mari), timp de 5-7 zile sau mai mult, în funcție de menținerea soluției de continuitate juxtameningiene	Se previne meningita pneumococică posttraumatică. Protecția dispare odată cu încetarea antibioticului
Prevenirea endocarditei bacteriene, în chirurgia cardiacă	Penicilină G (doze medii) + gentamicină (160 mg/zi), 1 zi înainte şi 3-4 zile după intervenție	Indicații selective Protecție bună
Politraumatisme, plăgi penetrante toracoabdominale , fracturi deschise arsuri întinse	Penicilină G (4000000u/zi) sau ceftriaxonă (3g/zi) + gentamicină (160mg/zi), timp de 3-5-7 zile	Indicații selective, în funcție de caracterul traumatismului Protecție mediocră, esențial fiind o buna rezolvare chirurgicală. Se face profilaxia specifică antitetanică
Intervenții pe focare septice osoase sau otomastoidiene	Oxacilină (4g/zi) + gentamicină (240mg/zi), timp de 5-7 zile	Indicații selective, de la caz la caz
Prevenirea infecțiilor bronhopneumonare, la bolnavi cu intubație traheala sau traheotomizați	Oxacilină (4g/zi) sau ceftriaxona (3g/zi) + gentamicină (240 mg/zi) ± metronidazol (1,5g/zi) Durata variabilă (cât mai scurtă	Indicații selective Rezultate mediocre, dacă nu se respectă asepsia (la aspirații) şi se neglijează "micile îngrijiri"
Sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv (intervenții pe colon)	Neomicină (4-6g/zi) sau colistină (3 mega u/zi + cloramfenicol (3g/zi) sau metronidazol (2g/zi), 3 zile înainte şi 3 zile după operație	Indicație utilă
Prevenirea infecțiilor după cateterizări ale tractului urinar	Cotrimoxazol (oral)+sol.1% de kanamicină (sau sol. Nebacetin, 2 ml), instalații pe sondă, de câteva ori pe zi	Rezultate bune Atenție la scoaterea cateterului (bacteriemii cu şoc endotoxinic, cu bacili gram negativi "de spital")
Intervenții operatorii pe căi urinare infectate (adenom de prostată, malformații, tumori etc.)	Gentamicină (240mg/zi+cotrimoxazol (4 cp/zi), timp de 7 zile Fluorchinolone (norfloxacină, ciprofloxacină de preferat	Rezultate bune În cazul cateterizării uretrale, instilații locale, ca mai sus
Prevenirea infecțiilor, în chiuretaje pentru avort incomplet, precum şi a infecțiilor postpartum	Penicilină G sau eritromicina, doze medii, 1-2 zile, înainte şi după intervenție. Dacă se constată endometrită spetică: Oxacilină+gentamicină+metronidazol sau ceftriaxonă sau cloramfenicol+gentamicina Doze uzuale timp de 3-5-7 zile	Indicații limitate, selective În endometrita aeptică, antibioticele previn septicemia post partum şi post abortum

TABEL 1.33 Profilaxia cu antibiotice în chirurgia stomatologică cervico-facială şi ORL (E. PILLY, 1997)

Act chirurgical	Antibiotic	Posologie	Durata

Chirurgie rinologică cu grefon sau cu intervenție repetată	cefazolină	2 g (preoperator	doză unică
Chirurgie cervico-facială sau intervenție buco-faringiană	cefazolina peniciline grup A + inhibitori de betalactamaze clindamicina * + gentamicina	2 g (preoperator) apoi 1 g/8h 2 g (preoperator) apoi 1 g/8h 600 mg/12 h 1.5 mg/kg/8 h	24-48 h 24-48 h 24-48 h 24-48 h
Alte intervenții chirurgicale	fără profilaxie cu antibiotice		
ORL - urechea medie			
chirurgie alveolară			
chirurgia glandelor salivare			
cervicotomie			
curetaj ganglionar			
chirurgia velopalatină			
amigdalectomia			
*alergici la betalactamine sau suspiciune de colonizare cu stafilococ meti-R			

1.7.1.2. A N T I V I R A L E

Antiviralele disponibile sunt limitate, în pofida cercetărilor intensive din ultimii 10 ani. Agenții inhibanți ai ataşării celulare virale, decapsidării şi asamblajului s-ar constitui în antivirale ideale. Prezintă riscul interferenței cu metabolismele celulare şi al toxicității celulare; active pe virusuri în faza replicativă; **virostatice** nu virulidice; riscul interferenței cu răspunsul imun al gazdei şi al emergenței t. rezistente; asocieri de antivirale pentru limitatea rezistenței.

ANTIHERPESVIRIDAE

1. Aciclovir (zovirax) (ACV) - acicloguanozina.

Spectru:

VHS1 şi 2, VVZ, VEB, CMV; disponibilitate slabă, eliminare renală.

Mecanism de acțiune

După penetrația intracelulară ACV se transformă în monofosfat (ACV-MP) prin timidin -Kinaza virală, apoi prin enzime celulare în ACV-DP şi ACV-TP - forma activă; **este activ numai**

în celule infectate; ACV-TP inhibă selectiv ADN-polimeraza virală, se incorporează în ADN-ul viral şi îi blochează replicarea.

Indicații şi posologie - eficace în i. VHS; în **forme severe** - **calea IV**- encefalita herpetică, primoinfecția severă; profilaxia la imunodeprimați şi cei cu 6 recurențe /an; varicela şi zona zoster la imunodeprimați - **calea IV**, varicela cu complicații viscerale la adult;

- encefalita herpetică:

A = 10-15 mg/kg/8h - IV -15-21 zile

C = 500 mg/m^2/8h

- herpes neonatal

10 mgkg/8 h - IV 10-14 zile

- herpes genital

A = 200 mg x 5 oral - 10 zile

- herpes cutaneo-mucos

A = 200-400 mg x 5 oral - 10 zile, 5 mg/kg/8h - IV

- varicela

A = imunodeprimat 10-15 mg/kg/8h - IV - 7-10 zile

C = imunodeprimat 250- mg/m^2/8h - IV - 7-10 zile

Zona:

Imunocompetent 800 mg x 5 - oral - 7 zile;

Imunodeprimat 10-15 mg/kg/8h - IV - 7-10 zile

Efecte adverse

Flebită, creşteri ale ureei şi creatininei, grețuri, vărsături, rash; adaptarea dozei la insuficiența renală.

2. Valaciclovir zona - indicații speciale şi herpes genital A = 1000 MG x 3/zi oral - 7 zile

3. Famciclovir zona şi herpes genital A = 250 mg x3/zi - oral - 5 zile imunodeprimat - 500 mg x2/zi x 3/zi - oral 7 zile

ANTI-CMV GANCICLOVIR - FOSCARNET

Ganciclovir

• analog aciclic de nucleozid, forma activă este trifosfat;

• indicat la imunodeprimați - în special cei cu infecție cu VIH (HIV);

- ***retinită cu CMV*** 5 mg/kg la 12 h - 14-21 zile IV - exclusiv;

- i. intravitroase - 400 µg x 2/săptămână

Foscarnet

- fosfonoformat analog de pirofosfat;

- *i. cu CMV în SIDA*;

- retinita cu CMV - 100 mg/kg/12 h - exclusiv; în perfuzie - 1h - 2-3 săptămâni;

- i. cu VHS rezistent la aciclovir la imunodeprimați: 80 mg/kg/zi 2 perfuzii de 1h -2-3 săptămâni;

- contraindicat în insuficiența renală;

- cidofovir în studiu.

ANTIRETROVIRALE

Virostatice utilizate în infectia cu VIH (HIV) şi SIDA (vezi şi infecția cu VIH).

A. Analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei

1. AZT - azidotimidina, zidovudina; activ contra VIH1, acționează pe limfocitele infectate activate; trifosfatat de enzimele celulare; incorporat în ADN celular, îi blochează elongarea prin competiție cu timidina 5' - trifosfat;

- oral 100 mg-250mg(x2-3/zi) - 6 luni; IV - 200mg/20 ml

- asociat cu ddI sau ddC la pacienti seropozitivi asimptomatici cu CD_4: 200-500/mmc; prevenirea transmiterii materno-fetale din luna a VI-a de sarcină; IV la naştere şi oral 1 lună, la nou-născut; doze forte de 1000 mg/zi în infecția cu VIH cu trombopenie, demență.

2. ddI: didanozina, acționează asupra limfocitelor în repaus; asociată cu AZT;

- oral: A = 125 mg (x2/zi) - 250 mg (x2/zi), C = 150 mg/m^2

3. ddC: zalcitabina, activă pe VIH1, VIH1, VIH2, tulpini rezistente la AZT

A = 0.375 mg-0.750 mg (x3/zi) oral C = 0.12-0.16 mg/zi asociată cu AZT

4. d4T: stavudina, asociere cu ddI

5. 3TC (Epivir), lamivudina, în asociere, A = 150 mg (x2/zi),C - 8 mg/kg/zi (x2/zi)

B. Inhibitori non nucleozidici ai reverstranscriptazei

Nevirapina sinergică în asociere cu analogi nucleozidici A = 200 mg (x2/zi)

Delavirdina

c. Inhibitori de proteaze -în monoterapie duc la apariția de mutante rezistente.

Saquinavir (Invirase) oral 1800 mg/zi (x3/zi)

Ritonavir (Norvir) oral 1200 mg/zi (x2/zi)

Indinavir (Crixivan) oral 2400 mg/zi (x3/zi)

Nelfinavir (Viracept) oral 2250 mg/zi (x3/zi)

INTERFERON

Interferonii recombinanți sunt proteine sintetizate de bacterii sau de levuri, cu activitate antivirală, anti-celulară şi imuno-modulatoare asemănătoare cu a inteferonilor naturali, care au natură glicoproteică şi sunt produşi de celule, ca răspuns la acțiunea unor inductori, precum virusurile.

Interferon alpha (IFN -α) sau **leucocitar** - inhibă in vitro replicarea virusurilor ARN şi ADN; după fixarea pe receptorii specifici de membrană, IFN-α induce un semnal trans-membranar şi duce la sinteza proteinelor antivirale; posedă proprietăți antivirale, o acțiune imunomodulatorie şi o activitate antitumorală puternică.

Indicații - • hepatita cronică activă cu VHB - cu markeri de replicare - 2.5-5 MU/m^2 -s.c. x3/săptămână, 4-6 luni • hepatita cronică activă cu VHC - 3 MU s.c. x3/săptămână, 12 luni • infecția cu Papillomavirus • sarcomul Kaposi în SIDA.

RIBAVIRINA

Analog nucleozidic al guanozinei; infecții severe cu VSR -aerosoli - febre virale hemoragice (febra de Lassa) 4-6 g/zi; aerosoli 0.8-1.8 mg/kg/oră 12-18 ore, 3-7 zile.

VIDARABINA

Vira A activă pe VHS-1, VHS-2 şi VVZ, ca şi pe VHB; hepatita cronică activă cu VHB - 10 mg/kg/zi - 5 zile; 5 mg/kg/zi - 23 zile, IM la 12 h 4 săptămâni.

1.7.1.3. ANTIPARAZITARE

1. antihelmintice: trichineloza

• mintezol (tiabendazol) A = 3 cp de 500 mg/zi - 7 zile; C = 25 mg/kg/zi - 7 zile;

• albendazol A - 2 cp de 400 mg x 21 zile. C= 15 mg/kg/zi x 21 zile;

2. antiprotozoare: amibiaza, lambliaza, trichomonaza

- imidazoli - (vezi şi imidazoli)

toxoplasmoza - pirimetamina şi sulfadiazina în asociere cu acid folinic; spiramicina - t. congenitală 150.000 UI/kg, pirimetamina A = 1-2 cp de 50 mg/zi - 21 zile; C - 1 mg/kg/zi - 21 zile; sulfadiazina A = 4 x 3 cp de 500 mg/zi - 21 zile; C = 100 mg/kg/zi - 21 zile;

pneumocistoza - CTX - parenteral; pentamidina -aerosoli, parenteral; CTX A = 2 x 4 f de 80 mg t. IV perfuzie 21 zile; oral - 2 x 2cp de 800 mg S/zi curativ şi Icp 800 mg S/zi profilactic, C = 20 mg T-kg/zi;

pentamidina - curativ A = perfuzie IV sau aerosoli, 4 mg/kg/zi - 14 zile, preventiv aerosoli 300 mg x 1/lună.

1.7.1.4. ANTIFUNGICE

Clase de fungi:

• levuri - candida albicans;
- crytpococcus neoformas;
- histoplasma capsulatum;

• dermatofite:- microsporon;
- Trichophyton;
- Epidermophyton;

• micete: - Aspergillus;
- Penicillium;
- Mucor.

Antifungicele acționează:

1. pe membrana fungică prin inhibiția sterolilor membranei;
2. antimetabolic prin enzime;
3. ca inhibitori ai mitozei

I. antifungice topice: nistatina, amfotericina.

II. A. sistemice: amfotericina B - IV - 1 mg/kg/zi - PEV 4 h; se utilizează în asociere flucitozina 100-200 mg/kg/zi (x 4) IV, fluconazol C = 7-10 mg/kg/zi, A = 50-400 mg/zi IV şi oral; itraconazol (oral) 200-400 mg/zi; ketoconazol C = 4-7 mg/kg/zi, A = 200 mg/zi; miconazol - 30 mg/kg/zi - IV.

Toleranța: sensibilizare locală, febră, frison; şoc la amfotericina B; toxice medular, hepatic şi renal; tulburări digestive; toxidermie, sindrom Lyell; supravegherea apariției rezistenței secundare **cu antifungigrama**.

1.7.2. TRATAMENT PATOGENIC

Reuneşte mijloacele terapeutice necesare combaterii efectelor patogene ale agenților infecțioşi în organism, ca şi corectării dezechilibrelor şi insuficiențelor consecutive infecției.

În acest arsenal terapeutic sunt cuprinse: antiinflamatoare, anticonvulsivante, depletive, cardiotonice,ca şi soluțiile de reechilibrare hidro-electrolitică, acido-bazică, cuplate cu măsurile terapeutice pentru insuficiența respiratorie, renală, hepatică etc.

Tratamentul patogenic al sindroamelor "amenințătoare pentru viață"

1. Şocul infecțios:

- septic, bacteriemic;
- endotoxinic;
- hemoragic (hemolitic);

a. refacerea masei circulante şi **umplerea patului vascular:** aport masiv de lichide IV rapid (PVC - risc de edem pulmonar acut); sânge total 500-1000 ml; plasma expanders- Dextran 40, Rheomacrodex; glucoză 5%-10%, soluție fiziologică;

b. corticosteroizi IV: hemisuccitat de hidrocortizon 300 mg; doze repetate la 3h până la deşocare; metilprednisolon Urbason în PEV 0.25-1 g/zi; prednisolon (Solu-Decortin) 1-3 g/zi;

c. medicație neurovasoplegică: combaterea vasoconstricției periferice:

• betastimulante - isoprenalina • alfablocante - clorpromazina •contraindicate - alfastimulante, vasoconstrictoare majore - noradrenalina, efedrina;

d. reechilibrarea hidro-electrolitică şi acidobazică în SDA (vezi şi B.D.I) - (ionograma EAB);

e. oxigenoterapia;

f. sindrom CIVD heparinizarea masivă de scurtă durată - 100 mg la 3 h IV (24-48 h), plasmă proaspătă congelată, fibrinogen.

2. Insuficiența renală acută - anurie cu azotemie (400-800 mg%), hiperkaliemie, acidoză metabolică 3 zile, obligă la hemodializă.

3. Insuficiența respiratorie acută- monitorizare respiratorie.

4. Insuficiența cardiacă - tonicardiace majore şi diuretice.

5. Insuficiența hepatică acută: coma hepatică (vezi hepatite acute virale).

6. Edemul cerebral acut - terapie depletivă - PEV cu manitol 20%, glucoză 20%, diuretice de ansă, dexametazona (vezi şi encefalite acute).

1.7.3. TRATAMENTE NONINFECȚIOASE ALE INFECȚIILOR

Scopul tratamentelor noninfecțioase este acela de a **facilita acțiunea antibioticelor** la locul infectiei, de a **creşte capacitățile de apărare** specifice sau nespecifice ale individului, de a scădea sau de a se opune **efectelor nocive** imediate sau secundare ale infecției.

1. T. chirurgical - drenajul chirurgical sau puncția abcesului, a epanşamentului (pleurezie, pericardită, artrită);

- drenajul infectiei pe obstacol: angiocolită, retenție de urină;

- extragerea materialului străin infectant: cateter central, proteză valvulară cardiacă, sau vasculară, osteo-articulară.

2. Creşterea capacității de apărare

a. Imunoglobuline (Ig)

Gammaglobulinele reprezintă partea purtătoare de anticorpi a proteinelor serice. Imunoglobulinele extrase din amestecuri diferite de plasmă, de la sute de donatori sunt denumite normale (OMS). Cele obținute din seruri de convalescent sau după imunizare activă (vaccin, anatoxină) sunt denumite imunoglobuline umane specifice (antitetanice, **antirabice). Toleranța locală şi generală după injectarea IM este bună.**

Ig de uz IV (IG IV): Gamma-VEININE, Octagam au conținut mare de IgG, spectru larg de acțiune (antiviral, antibacterian, antitoxic), activează sistemul complement, păstrează funcția de opsonizare, nu prezintă riscul transmiterii virusurilor (hepatitice, CMV, VIH), fiind dublu inactivate viral. Octagam are efect mediat al receptorului Fc; efect antiinflamator; neutralizează anticorpii patogeni prin anti-idiotipi; neutralizează superantigenele, asigură controlul celulelor B emergente din măduva spinării şi a celulelor T precum şi al producției citokinelor monocitice.

• **Ig umane polivalenre IV** sunt propuse ca tratament de substituție în:

- hipogammaglobulinemie sau atingere funcțională a imunității humorale;

- i. bacteriene recidivante la copilul infectat cu VIH (HIV);

- deficite imunitare secundare ale imunitații humorale: leucemie limfoidă cronică şi mielom cu hipogammaglobulinemie, asociate cu i. recidivante;

- allogrefa de celule suşe hematopeietice, în prevenirea complicațiilor infecțioase şi a bolii grefonului contra gazdei; în tratamentul pneumopatiilor interstițiale cu CMV în asociere cu gangliovir sau cu foscarnet;

• tratament imunomodulator în:

- purpura trombopenică idiopatică cu sindrom hemoragic, manevre medicale cu risc hemoragic şi/sau cu nivel de trombocite < 20.000/mmc;

- boala Kawasaki (1.6-2 g/kg în 2-5 zile) asociate cu aspirină;

• IM

- profilaxia rujeolei în 1-5 zile după expunere 0.3 ml/kg o dată;

- sub 3 zile de contagiune - vaccin antirujeolic;

• Ig specifice

- profilaxie - tetanos, hepatită cu VHB, rabie, asociate cu vaccinarea;

- rubeolă, oreion, varicelă, herpes zoster;

- Ig anti-VVZ, CMV nu sunt încă disponibile.

b. Seruri imune

Serurile heterologe se obțin prin vaccinuri şi anatoxine administrate la animale (cal, iepure, oaie) Administrate la om au dezavantajul de a produce sensibilizarea, urmată de apariția reacțiilor serice, uneori foarte grave. Reducerea acestui dezavantaj se realizează prin purificare şi concentrare.

I. Seruri antitoxice: antidifteric, antitetanic, antibotulinic, iar pentru tratamentul muşcăturilor de viperă se utilizează ser antiviperin.

II. Seruri antimicrobiene: antimeningococic polivalent, anticărbunos.

III. Seruri antivirale: antirabic obținut prin imunizarea activă a cailor cu virus rabic fix (tulpina Babeş), cultivat pe creier de iepure.

Nivelul anticorpilor în sânge se menține 6-7 zile, apoi titrul scade treptat şî dispare în a 15-a zi. Apar anticorpi antiser, care generează reacții serice.

Reguli fundamentale ale seroterapiei

1. Urgența administrării - în câteva minute.
2. Administrare IV 1/3, restul de 2/3 IM **în scop curativ.**
3. Fixarea dozei în funcție de vârstă, greutate şi forma clinica de boală.
4. Administrare unică.
5. Aplicare în cazul suspiciunii clinice de difterie.
6. Urmată de vaccinare cu anatoxină difterică sau tetanică.
7. Tehnica de administrare va fi respectată pentru prevenirea apariției şocului anafilactic.

Tehnica administării

Serul heterolog trebuie să aibă o indicație sigură cu evaluarea riscului şi înlocuirea sa de câte ori va fi posibil cu IG umane specifice. Administrarea se face după anamneza atentă privind starea de hipersensibilizare, antecedentele alergice şi alete administrări anterioare de ser heterolog**.** Va fi făcută cu trusa de urgență antişoc completă, după un test obligatoriu pentru decelarea sensibilizării la ser: conjunctival sau intradermic. Pentru testul intradermic se administrează 0,1 ml ser diluat 1/100 sau 1/1000 şi se citeşte la 30 de minute. În caz de pozitivare apare un eritem cu diametrul de 5-10 mm ± edem.

Schemele de desensibilizare Besredka introduc treptat serul în organism şi se ajustează în raport cu reacția pacientului. Administratea începe dacă testul intradermic a fost negativ. Desensibilizarea se începe de la dilutia utilizată la testul intradermic conform unei scheme din 30 în 30 de minute, crescând treptat concentrația. În caz de accident anafilactic se întrerupe administrarea serului şi se instituie tratament de urgență antişoc. După administrarea de ser heterolog bolnavul rămâne în observație 24 ore.

Desensibilizarea prin injecții subcutanate:

Diluții	Cantitate	Interval între injecții
1/100	0.2	30 min.

1/100	0.4	30 min.
1/100	0.6	30 min.
1/10	0.2	30 min.
1/10	0.4	30 min.
1/10	0.6	30 min.
Ser nediluat	0.2	30 min.
Ser nediluat	0.4	30 min.
Ser nediluat	0.6 ml	30 min.
Ser nediluat	1.0 ml	30 min.

Ser nediluat restul cantității IM Total 5 ore

Reacții serice:

• r. generală nespecifică febrilă legată de proteinele străine injectate;

• şocul anafilactic prin idiosincrazie sau sensibilizare anterioară cu tablou extrem de grav şi incidența de 11/2 milioane de injecții. Necesită tratament de extremă urgență antişoc şi terapie intensivă;

• r. de sensibilizare local-fenomen Arthus;

• r. serică de tip accelerat;

• boala serului- apare la 6-12 zile de la injectarea serului heterolog prin formarea anticorpilor antiser asociat cu erupții variate, adenopatie generalizată, eventual edem glotic, febră 38-40°C, uneori cu evoluție gravă. Necesită tratament antitermic, analgezic, antihistaminic sau corticoterapie 2-3 zile.

c. Interferoni

Interferon α - utilizat în: hepatite cronice B şi C, sarcomul Kaposi în infecția cu VIH (HIV); condiloame anogenitale datorate v. papilloma - numeroase şi recidivante; are efecte secundare dependente de doză: sindrom pseudogripal, neutropenie, trombopenie, citoliză hepatică şi distiroidie.

Interferon gamma - 1 b recombinant - se utilizează asociat cu antibioticoterapie pentru reducerea frecvenței i. grave la pacienții cu granulomatoză cronică familială; în asociere cu un tratament antiparazitar în leishmanioza viscerală refractară, în i. cu M. avium complex.

d. Factori de creştere

• stimulanți ai hematopoiezei:

- **granulocyte colony stimulating "factor"** (G-CSF), care stimulează producția polinuclearelor;

- permite reducerea riscului şi/sau durata unei neutropenii după chimioterapie, scăzând riscul infecției legate de aplazie;

• **"granulocyte-macrophage colony stimulating factor"** (GM-CSF), care stimulează producția de macrofage şi de polinucleare;

- creşte capacitatea fagocitară şi bactericidă a macrofagelor;

- reduce durata unei neutropenii severe, mai ales după chimioterapie şi după ganciclovir;

- în anumite i. fungice severe la imunodeprimați şi i. cu g. intracelulari (M. avium complex, leishmanioză).

e. Imunostimulente

- multiple, dar nu şi-au demonstrat eficacitatea clinică.

f. Antigenoterapia

- nu se mai utilizează : în bruceloza cronică şi în pasteurelloza.

TRATAMENT SIMPTOMATIC

3. Tratament antitermic - (antalgic-antipiretic)

- febra poate fi la originea de deshidratării convulsiilor, anorexiei, la extremele de vârstă şi cu durata prelungită;

- rehidratarea pentru compensarea transpirației şi perspirației (pierdere de 200 ml de apă/m^2/24 h pentru 1°C peste 38°C;

- ca antipiretice se dau: **paracetamol - de referință**; acid acetilsalicilic (aspirina), A = 500 mg la fiecare 4-6 h, C = 10 mg/kg/la 8 h- paracetamol, 15 mg/kg la 6h - aspirina.

4. Tratament antiinflamator

- Corticosteroizii

Contraindicații neinfecțioase: ulcer gastroduodenal, psihoze;

Evaluarea **beneficiilor**: reducerea efectelor locale şi/sau generale ale infecțiilor, ca şi a efectelor lor **nedorite:**

- facilitatrea multiplicarii microbiene, cu difuzarea infecției, mai ales sub antibioticoterapie necorespunzătoare;

- limitarea difuziunii tisulare pentru anumite antibiotice;

- intoleranța digestivă.

Corticoizii produc:

- un **efect imunodepresor marcat** (i. mediată humoral şi celular);

- **facilitarea apariției suprainfecțiilor,** în doze mari sau cu durata lungă;

- în cure scurte, de 5 zile sunt indicați, cu excepția i. cutanate şi subcutanate, în care sunt interzişi.

Indicațiile corticoterapiei:

• **sinuzita acută la adult** - prednisolon 1 mg/kg/zi, 4-6 zile (nu AINS);

• **laringita acută virală**

- betametazonă sau dexametazonă 4 mg IV/IM, apoi oral 0.3 mg/kg/zi, 4-5 zile;

• **bronşiolită virală cu VSR** - 2 mg/kg/zi;

• **tuse convulsivă - forme severe** - 7 zile, oral;

• **mononucleoză infecțioasă - în insuficiența respiratorie obstructivă** - 1 mg/kg/zi prednison, 2-3 zile, maximum 15 zile, cu doze descrescânde;

• **pericardita acută virală** - (aspirină);

• **oreion - orhită - AINS;**

• **meningita cu H. influenzae la copil** - dexametazona 0.6 mg/kg/zi, IV x4/zi în primele 4 zile;

- **febra tifoidă** - forme severe;
- **tuberculoză** - **pericardita TBC** - 40-80 mg/zi prednison;
- scădere progresivă a dozelor;
- mai multe săptămâni;

• **meningita TBC**

- 60 mg/zi prednison;
- scădere progresivă a dozelor;
- 1-2 săptămâni;
- durata totală; 4-6 săptămâni.

• **sifilis**

- r. Herxheimer;
- neurolues, s. cardiovascular, s. congenital; A = prednison sau prednisolon 10-30 mg/zi - 3 zile înainte şi în primele 3 zile de penicilinoterapie.

• **infecția cu VIH (HIV)**

• **pneumocistoza** - 60-80 mg/zi prednisolon p.o., IV, 5 zile, descreştere de doză şi durata totală de 3 săptămâni ;

- limfom cerebral 2 mg/kg/zi;

• antipiretic - extrem de parcimonios.

1.7.4. TRATAMENT IGIENO-DIETETIC

Principiile de îngrijire a bolilor infecțioase au în vedere:

- vindecarea fără sechele a pacienților;
- izolarea la domiciliu sau în spital, pentru prevenirea epidemiei;
- profilaxia infecțiilor nosocomiale.

Spitalizarea este rezervată:

- bolilor infecțioase cu izolare strictă;
- cazurilor grave, cu complicații, la extreme de vârstă.

Sunt **obligatorii** tehnicile de asepsie, antisepsie, precum şi dezinfecția continuă şi terminală.

Izolarea în spital este diferențiată după gradul de contagiozitate al bolii:

a. boli aerogene cu contagiozitate maximă: difterie, gripă, i. meningococice, i. stafilococice, i. streptococice, tuse convulsivă, oreion, rujeolă, varicelă, tuberculoză;

b. boli digestive: dizenterie bacteriană, amibiană, poliomielită, i. cu enterovirusuri, febre tifoide, salmoneloze, hepatita acută virală cu VHA;

c. boli cu transmisibilitate redusă: antrax, bruceloză, encefalită, erizipel, febră Q, febra butonoasă, leptospiroze, malarie, meningite, tetanos, trichinoză, toxoplasmoza;

Izolarea la domiciliu pentru boli, care nu ridică probleme majore de îngrijire şi nu obligă la izolare strictă în spital;

- **camerele** pentru îngrijirea bolnavilor trebuie să îndeplinească condiții de sanitație şi confort, adaptate specificului bolii infecțioase (T = 22°C), aerisire, umidificatoare;

- **repausul la pat** creează condiții favorabile pacientului pentru a face față agresiunii microbiene:

- reduce consumul energetic;
- ameliorează circulația şi respirația;
- relaxează musculatura;
- anulează factorii de stress;
- reduce riscul suprainfecțiilor.

Izolarea în spital (IZ) - re realizează prin:

• **iz. absolută** - febre hemoragice virale africane (Ebola) în cameră de securitate absolută, cu presiune negativă şi un sas. Personalul este protejat cu costum de unică folosință, dezinfecția se face pe loc;

• **iz. strictă** - i. cu g. multirezistenți; în unități de pediatrie - i. herpetică neo-natală, i. respiratorii, la sugari;

• **iz. enterică** - i. cu cale fecal-orală; spălarea mâinilor este indispensabilă la intrarea şi la ieşirea din cameră (WC individual);

• **iz. cutanată** - pediculoză, scabie, herpes, i. cu VVZ; i. pe sondă vezicală, i. pe cateter vascular sau pe canulă de traheotomie; personalul va purta mască, bluză şi mănuşi ;

• **iz. respiratorie** - aerosoli contaminați (picături PFLUGGE); gripă, i. cu VSR, tuse convulsivă, difterie, i. cu streptococ A sau meningococ, varicelă, b. intubați, tuberculoză baciliferă; personal protejat de mască.

Dispensarizarea este obligatorie pentru profilaxia "secundară" a complicațiilor tardive, cronicizărilor şi sechelelor (scarlatină, hepatite acute virale).

Regimul alimentar (Dieta)

Bolile infecțioase sunt **boli catabolizante**, iar necesitățile de proteine sunt crescute pentru formarea de imunoglobuline, imunitatea mediată celular şi fagocitoză. Dieta trebuie să aibă un conținut caloric ridicat, febra producând un consum energetic crescut, de unde necesitatea unui aport mărit de glucide (oral sau parenteral), **2500-3000 cal/zi**. Formulele de aport prevăd 1.5 g de aminoacizi, 35-40 calorii/kg/zi proteine 10-20 g/zi (A) din: lapte, produse lactate, ouă, carne. Aportul de apă şi electroliți trebuie să compenseze pierderile din cursul bolii: **2-3 l lichide /zi**, cu specificarea înlocuirii țintite (ionograma, EAB), în SDA apărut în bolile digestive infecțioase. Va fi respectată **toleranța digestivă** a pacientului, dieta va fi adaptată specificului bolii, eventual se va adopta hrănirea pe sondă nazogastrică sau nutiția parenterală: glucoză (20g), electroliți, vitamine, proteine (7% AA) emulsii lipidice (50g).

Regimuri alimentare diverse sunt adaptate la bolnavii cu diaree: regim hidric 24 ore, febrili: r. hidro-zaharat, hidro-lacto-zaharat, hidro-lacto-făinos, iar odată cu restabilirea tolerantei digestive, regim complet, carnat. Restricțiile de proteine privesc insuficiența hepatică acută, iar cele de sare, formele de boală cu ascită.

Vitaminele sunt necesare în:

- deficitul de vitamine secundar evoluției bolii;
- efectele secundare ale antibioticelor: vitamine grup B şi K: vit. B6 asociată cu HIN (prevenirea polinevritei);
- subnutriția cronică;
- graviditate, lactație.

1.8. EPIDEMIOLOGIA ŞI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Procesul epidemiologic include factorii şi mecanismele, care concurează la apariția, extinderea şi evoluția bolilor infecțioase în populație.

Factorii determinanți sunt:

I. Sursa de infecție - este constituită din organismele (uman sau animal), în care agentul infecțios se multiplică, din care este eliminat şi contaminează organismele receptive.

Eliminarea agenților infecțioşi se produce prin: secreții nazofaringiene, spută (boli aerogene: gripa, rujeola, tuberculoza), salivă (rabie), secreții purulente cutanate (furuncule, impetigo) materii fecale (dizenterie, holeră, poliomielită), lapte matern (hepatită cu VHB), sânge infectat [VIH (HIV); V.H. parenterale B, C, D, G; malarie].

Contagiozitatea sursei de infecție este dependentă de durata eliminării agentului patogen.

Omul reprezintă **rezervorul de germeni** pentru **boli specific umane** fiind bolnav cu o infecție acută sau purtător sănătos cronic. De menționat că toate formele de boală sunt contagioase, inclusiv cele subclinice sau asimptomatice (febră tifoidă, rujeolă, hepatite acute virale, poliomielită, varicelă, holeră, sifilis, malarie).

Sursa de infecție cu **rezervor animal** (mamifere, păsări, artropode) este la originea **antropozoonozelor**, în circuitul cărora omul ajunge accidental: leptospiroze, antrax, bruceloză, toxoplasmoză, coriomeningită limfocitară, trichineloză, rabie, salmoneloze non-tifoidice).

Căile de transmitere:

- **contact direct** - de la persoană la persoană;
- boli aerogene (rujeolă, gripă);

- boli transmise sexual (venerice, i. cu VIH (HIV), hepatita cu VHB);

- prin mâini murdare (cale fecal-orală) majoră în boli diareice infecțioase, poliomielită, hepatite acute virale enterale: VHA, VHE;

- prin muşcături de animale (rabie);

- trasnplacentar - transmitere verticală - rubeola, hepatita cu VHB, VHC, VHG, i. cu CMV, VIH (HIV);

- transfuzie de sânge (hepatite acute virale, i. cu CMV);

- transplant de organe (CMV, VHB);

Transmitere indirectă: prin intermediul apei, alimentelor, aerului, solului, obiectelor contaminate, vectori.

Transmiterea se realizează:

• **aerogen:**

- picături de secreții nazofaringiene, bronşice;

- particule de praf (stafilococi);

• prin **solul contaminat**:

- salmoneloze, shigeloze sau prin **spori**: b. tetanic, botulinic, antrax;

• **hidric:** epidemii mari, prin contaminarea surselor de apă: holera, hepatita acută virală cu VHE, febra tifoidă;

- prin **alimente contaminate**: toxiinfecții alimentare cu salmonele, stafilococi;

- prin **obiecte contaminate** ale bolnavilor, cu secreții, sânge, fecale;

- **prin insecte hematofage** - transportori activi: țânțari, căpuşe (encefalite);

- **transportori pasivi** de germeni: muşte, gândaci, furnici (salmonele, shigele);

III. Masa receptivă cuprinde macroorganisme susceptibile la infecție, care nu au imunitate față de agentul infecțios.

Analiza populațională include metode de screening - dozări de anticorpi, morbiditatea şi mortalitatea, ca şi anchetele epidemiologice, statistica epidemiologică şi prognoza.

Procesul epidemiologic este influențat de factori naturali multipli: de climă, zonă geografică, dar şi de nivelul socio-economic, cu mare implicație în răspândirea bolilor infecțioase.

Manifestări ale procesului epidemiologic

Bolile infecțioase generate în populație, cu caracter de masă se manifestă prin epdemii care apar în număr mare de cazuri, afectând colectivități umane şi teritorii, pe o durată de timp determinată, de săptămâni sau luni. Epidemia se defineşte ca un număr anormal de mare de cazuri, grupate într-un loc şi un timp dat.

Epidemia are o extindere în care sunt implicați mai mulți factori: puterea patogenică a agentului infecțios, indicele şi durata contagiozității, căile de transmitere: hidrică cu izbucniri legate

de sursa de apă contaminată: holeră, hepatite virale cu VHA şi VHE; prin alimente contaminate: toxiinfecţii alimentare; prin contact direct, în care modul de viaţă îşi spune cuvântul: aglomeraţie, promiscuitate, determinante pentru numărul contacţilor receptivi.**Pandemia** se defineşte prin cuprinderea unor zone geografice vaste: ţări şi continente, circulaţie planetară: variola, gripa, holera, infecţia cu VIH (HIV).

Endemia este exprimată prin apariţia unui număr limitat de cazuri, într-un teritoriu, cu caracter sporadic sau în focare epidemice mici, în mod constant. Controlul infecţiei este deficitar, sursele de infecţie rămân neidentificate, condiţiile de sanitaţie lasă de dorit, iar masa receptivă furnizează cazuri de îmbolnăviri noi (dizenterie bacteriană, tuse convulsivă, scarlatină).

Apariţia constantă a unui număr limitat de cazuri, dispersate pe un teritoriu, aparent fără o legătură între ele, caracterizează **sporadicitatea**. Evoluţia sporadică este pendinte de un baraj imunitar bun în populaţie, cu masă receptivă redusă, control al răspândirii prin vaccinări, educaţie sanitară şi măsuri igienico-sanitare eficiente (difterie, poliomielită).

Bolile infecţioase prezintă un caracter de **sezonalitate**, prin incidenţa crescută în aumite anotimpuri: bolile aerogene sunt dominante în sezonul rece, cele digestive în sezonul cald, ca şi bolile transmise prin vectori.

Epidemiile au o **periodicitate** multianuală, în funcţie de acumularea persoanelor receptive, de persistenţa surselor de infecţie de nivelul socio-economic, aşa cum se întâmplă în rujeolă, tuse convulsivă, scarlatină.

Infecţiile nosocomiale sunt infecţii contractate în spital (minimum după 48 ore de spitalizare) - (5%).

Infecţiile comunitare sunt achiziţionate în mediul extraspitalicesc.

Principii generale de profilaxie a bolilor infecţioase:

1. Măsuri preventive permanente

a. Măsuri faţă de sursele de infecţie

- depistare şi înregistrare: bolnavi, purtători sănătoşi cronici;
- izolare din colectivităţi, sau a persoanelor care produc o contaminare profesională, în spitale sau domiciliu;
- anihilarea surselor de infecţie: sterilizarea purtătorilor (bacil difteric), supravegherea contacţilor;
- declararea cazurilor depistate;

b. Măsuri faţă de căile de transmitere

- prin metode mecanice: filtrare, fizice: căldură, iradiere, chimice: formol, fenol, clor, iod; biologice;
- antiseptice: alcool, tinctură de iod, clorhexidină, cloramină, bromocet;
- dezinfectante: hipoclorit de sodiu, fenoli, sublimat;

- igiena personală, a alimentației, generală, sanitație;

- insecticide, deratizare;

- educație sanitară;

c. Măsuri pentru protecția masei receptive

- profilaxia specifică;

- chimioprofilaxia;

- creşterea rezistenței nespecifice.

Profilaxia specifică

Vaccinările au devenit o problemă importantă în practică, în special după publicitatea făcută în anul 1970 în Anglia, cu ocazia apariției tulburărilor nervoase, rare dar serioase, aparent legate de vaccinarea pertussis.

Medicii pediatri au optat pentru organizarea unor **programe naționale şi europene de vaccinare**, care să promoveze imunizările şi legăturile cu specialiştii, ale medicilor şi asistentelor" din prima linie" a practicii imunizărilor.

Terminologia utilizată în practică necesită o serie de precizări .

Imunizarea - termen care implică procesul de a induce activ sau a conferi artificial imunitate - se realizează prin produse imunobiologice.

Imunizarea poate fi activă sau pasivă.

Imunizarea activă se defineşte prin inducerea producției de anticorpi sau a altor răspunsuri imune, prin administrarea unui vaccin sau a unei anatoxine.

Imunizarea pasivă defineşte transferarea temporară de imunitate prin administrarea de anticorpi preformați. Acest tip de imunizare se realizează prin administrarea a trei tipuri de produse imunobiologice: imunoglobulinele totale, imunoglobulinele specifice şi antitoxinele.

Produsele imunologice includ preparate antigenice cum sunt: vaccinurile şi anatoxinele, sau preparate care conțin anticorpi cum sunt imunoglobulinele şi antitoxinele, de proveniență umană sau animală.

Vaccinul este o suspensie de microorganisme (bacterii, virusuri sau rickettsii) vii, (uzual atenuate), sau inactivate, sau fracțiuni de microorganisme, administrate în intenția de a induce imunitatea şi de a preveni boala sau sechelele acesteia.

Unele vaccinuri conțin antigene bine definite (antigenul de suprafață al virusului hepatitei B), altele conțin antigene complexe sau incomplet definite (exemplu-virusuri vii atenuate).

Anatoxina (toxoid) este o toxină bacteriană modificată, care prin prelucrare a devenit netoxică, dar a păstrat abilitatea de a stimula formarea de anticorpi (antitoxine).

Imunoglobulinele reprezintă soluții sterile ce conțin anticorpi provenind din plasma umană. Se obțin prin diverse procedee şi conțin 15-18% proteine. Preparate pentru a fi administrate

intramuscular, imunoglobulinele sunt, în principal, indicate pentru menținerea imunității unor persoane imunodeficiente sau pentru imunizarea pasivă împotriva rujeolei sau a hepatitei cu VHA. Aceste produse imunologice nu transmit virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane (HIV) sau germenii altor boli infecțioase.

Utilizarea produselor imunobiologice este asociată cu beneficii şi riscuri; nici un vaccin nu este complet sigur sau complet eficient.

Spectrul beneficiilor include protecția parțială, până la protecția completă față de consecințele infecție, care la rândul ei evoluează de la infecție asimptomatică, la forme cu deznodământ grav, precum paralizia sau decesul.

Spectrul riscurilor este şi el variat, de la **reacții adverse** minore şi frecvente, până la efecte adverse rare dar severe, chiar amenințătoare pentru viață.

În acest context recomandările pentru practica imunizărilor reprezintă un compromis între dovezile ştiințifice privind beneficiile, costurile şi riscurile, compromis făcut cu scopul de a obține niveluri optime de protecție față de boala infecțioasă.

Pentru prevenirea transmiterii perinatale a virusului **hepatitic B (VHB)** se recurge atât la imunizare activă cât şi cea pasivă. Recomandările se fac în funcție de prezența AgHBs la mamă.

Prezeța AgHBs indică faptul că mama este potențial infecțioasă pentru copil (risc crescut mai ales când aceasta este AgHBe pozitivă şi antiHBe negativă).

Nou-născuții din mame AgHBs pozitive vor primi 0.5 ml IGHB (imunoglobuline specifice antihepatită B) în decurs de 12 ore de la naştere şi fie 5 μg de RECOMBIVAX HB, fie 10 μg de ENGERIX, în teritorii anatomice diferite.

A 2-a doză este recomandată la vârsta de 1-2 luni, iar a 3-a doză la vârsta de 6 luni.

Nou-născuții din mame al căror "status" AgHBs este necunoscut, vor primi fie 5μg de RECOMBIVAX HB, fie 10 μg de ENGERIX B, în decurs de 12 ore de la naştere. A 2-a doză este recomandată la vârsta de 1 lună, iar a 3-a la vârsta de 6 luni.

Adolescenții ce nu au primit 3 doze de vaccin hepatitic B vor fi vaccinați (vor începe sau completa vaccinarea) la 11-12ani. A 2-a doză va fi administrată la cel puțin 1 lună de la 1-a doză, iar a 3-a la cel puțin 4 luni după 1-a doză şi la cel puțin 2 luni după cea de-a 2-a.

Protecția indivizilor **expuşi** infectării pe cale sanguină se realizează atât prin imunizare pasivă, cât şi activă.

Protecția indivizilor receptivi se face prin imunizare activă. Grupurile cu risc crescut includ: copiii şi adulții care intră în instituții pentru handicapați, unde este cunoscută sau probabil va exista o prevalență crescută de infecție cu VHB; copii şi adulți cu suferință renală cronică supuşi dializei sau transplantului; personal **de îngrijire**: **medici**, **stomatologi**, **nurse**, **asistente** - implicați pentru mai mult de 6 luni în activitatea de îngrijire a indivizilor, suspecți de a fi infectați cu VHB, mai ales

personalul care are contact direct cu sângele sau fluidele organismului, sau contact cu ace şi instrumentar invaziv.

Imunizarea este, în mod particular, recomandată pentru cei care lucrează peste 6 luni în unităţi de îngrijire pentru purtători de VHB şi de asemenea, pentru cei din **laboratoare**.

Alte grupuri de risc sunt reprezentate de homosexualii activi şi cei dependenţi de droguri i.v.

Contraindicaţiile vaccinării antihepatită B includ bolile acute febrile în cazul cărora se indică întârzierea imunizării active, dar nu şi pasive.

Nu există nici un motiv de a administra vaccin celor care sunt deja purtători de AgHBs.

Cu excepţia unei uşoare reacţii locale (durere şi roşeaţă la locul injectării) nu au fost notate reacţii adverse grave.

În ceea ce priveşte indivizii **imunodeficienţi**, vaccinarea este sigură, dar răspunsul în anticorpi - sărac. Poate fi necesară o doză mai mare de vaccin pentru a îmbunătăţi protecţia, iar răspunsul serologic trebuie cercetat.

Nu există riscul de transmitere a infecţiei cu VIH (HIV) sau cu virusuri hepatitice, legat de vaccinul plasmatic şi nici risc de infecţie folosind vaccinul preparat prin inginerie genetică.

Protecţie triplă împotriva **difteriei**, **tetanosului** şi **tusei convulsive** se realizează prin vaccinarea **DTP**.

DTaP (cuprinde componente toxoidice de difterie şi tetanos şi vaccin pertussis acelular) este folosit pentru a 4-a sau a 5-a doza la copii mai mari de 15 luni.

Bianatoxina diftero-tetanică adsorbită pentru adult - **dT** - este recomandată la vârsta de 11-12 ani, dacă au trecut cel puţin 5 ani de la ultima doză de DTP, DTaP sau anatoxina diftero-tetanică adsorbită pentru uz pediatric (DT). În ceea ce priveşte reacţiile ce pot apărea, cele mai importante sunt cele legate de **imunizarea pertussis**. Astfel, se notează reacţii de intensitate medie (iritabilitate, durere locală, febră), care sunt comune în 5-30% din cazuri.

Acestea sunt mult mai frecvente cu a 2-a sau a 3-a doză. Nu este obligatoriu ca un copil care prezintă o astfel de reacţie la una din doze să reacţioneze similar şi la următoarele injecţii. Reacţiile severe nu sunt frecvente, dar este cel mai probabil ca ele să reapără la o injecţie ulterioară .

A fost notată o conexiune între imunizarea pertussis şi afectarea cerebrală, deşi cu o frecvenţă foarte redusă.

Sunt discutate următoarele situaţii:

1. copiii cu antecedente de afectare cerebrală în perioada neo-natală;

2. copiii cu antecedente convulsivante;

3. copiii cu antecedente familiale de epilepsie idiopatică.

Deşi şansele de reacţii adeverse pot fi crescute, în cazul imunizării acestor copii, ei vor fi totuşi protejaţi, deoarece beneficiul depăşeste riscurile.

În ceea ce priveşte vaccinarea **anti Haemophilus influenzae tip b** sunt menționate trei tipuri de vaccinuri **Hib**.

Dacă este folosit Pedvax HIB administrat la vârsta de 2 şi 4 luni, nu mai este necesară o nouă doză la 6 luni. După completarea primei serii, orice vaccin **Hib** conjugat poate fi folosit ca rapel.

Controlul poliomielitei se face cu vaccin oral **(VPO**) recomandat de rutină.

Vaccinul antipolio inactivat **(VPI)** rămâne o alternativă acceptabilă pentru persoane cu deficit imun (congenital sau dobândit) şi contacții familiali ai acestora.

Prima serie de 3 doze de VPI va fi realizată cu un interval minim de 4 săptămâni între dozele 1 şi 2, şi 6 luni între a 2-a şi a 3-a doză.

Între contraindicațiile vaccinării cu virus viu se numără cei cu boli acute febrile şi copiii cu diaree acută (cazuri în care vaccinarea se amână).

O altă containdicație o reprezintă sensibilizarea la antibiotice (vaccinul cuprinzând urme de neomicină, streptomicină , penicilină).

Deşi nu există cazuri de malformații fetale cauzate de VPO, se contraindică totuşi vaccinarea în primele 4 luni de graviditate (cu excepția unor situații bine motivate - de exemplu călătorie în zonă endemică).

Ocazional (cu o frecventă 1/1 milion de doze VPO) vaccinul poate cauza boala, la copii sau contacți.

Alăptarea nu interferează cu vaccinarea. Vaccinul oral se poate combina cu cel parenteral (de exemplu un adult care a primit VPI în copilărie şi necesită rapel poate primi o doză de VPO).

Vaccinarea MMR (measles-mumps-rubella) oferă triplă protecție împotriva **rujeolei**, **oreionului şi rubeolei**.

A 2-a doză de MMR este recomandată la vârsta de **4-6 ani** sau **11-12 ani**, dar poate fi administrată în **orice moment**, dacă a trecut cel puțin 1 lună de la prima doză.

Contraindicațiile includ: boli acute febrile (contraindicație temporară); copiii imunodeficienți nu vor primi MMR; anafilaxia la ou sau produsele de pui - ca şi graviditatea (deşi nu s-au notat malformații fetale).

Reacțiile ce pot apărea sunt similare celor care survin după vaccinarea antirujeolică: febră, rash, (cu apariție în 1/4 - 1/3 din cazuri şi cu durată de aproximativ 48 de ore). Rashul apare după o zi de febră şi are aspect rubeoliform.

Copiii cu istoric personal sau familial de convulsii trebuie imunizați. Există un risc minim (1/8-1/10) ca în cazul unei reacții febrile datorată vaccinării să apară convulsii.

De aceea tendința febrilă trebuie îndepărtată folosind antipiretice.

Practica administrării imunoglobulinelor simultan cu vaccinarea trebuie înlăturată, ea putând limita eficacitatea vaccinului.

Vaccinul **antivaricelă-zoster** poate fi administrat persoanelor receptive în orice moment, după vârsta de 12 luni, şi va fi administrat la 11-12 ani persoanelor nevaccinate, fără varicelă în antecedente.

Alte vaccinuri:

- de interes regional: antiholeric, antiamaril, antipestos;

- de interes profesional: anticărbunos, anti-rabic, preexpunere);

- în situații speciale: anti-tific, anti-meningococic, anti-rabic, anti-pneumococic, anti-gripal.

Programul vaccinărilor se adaptează specificului morbidității din fiecare țară, fiind necesară publicarea sa pentru etapa următoare, la fiecare 6 luni **(Tabel 1.34)**.

Programul național de vaccinare stabileşte vaccinurile **obligatorii** (1995): BCG, Engerix B, în maternitate, la vârsta de 2 luni: DTP, VPOT, HepB;la 4 luni: DTP, VPOT;la 6 luni: DTP, VPOT, HepB; la 9-11 luni - antirujeolic la 12 luni: DTP, VPOT; la 30-35 luni: DTP; la 7 ani: DTP, antirujeolic; la 14 ani DT, la 24 ani: dT (apoi la fiecare 10 ani).

Contraindicațiile temporare şi de durată sunt prevăzute pentru fiecare vaccin în parte.

TABEL 1.34 PROGRAMUL VACCINĂRILOR RECOMANDAT ÎN SUA (1996)

Vaccin	VÅRSTA										
	Nastere	1 Luna	2 Luni	4 Luni	6 Luni	12 Luni	15 Luni	18 Luni	4-6 ani	11-12 ani	14-16 ani
HEPATITA B	HEP B										
		HEP B			HEP B					HEP B	
DTP			DTP	DTP	DTP	DTP (DTaP > 15luni)			DTP sau DTaP	Td	
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIP b			Hib	Hib	Hib	Hib					
POLIO			OPV	OPV	OPV				OPV		
MMR						MMR			MMRsau	MMR	

VARICELA-ZOSTER						Var				Var	

LEGENDA:

DTP - vaccin diftero-tetano-pertussis
DTaP - vaccin ce cuprinde componente toxoidice de difterie şi tetanos şi vaccin pertussis acelular
Td - bianatoxina diftero-tetanica adsorbită pentru adult
Hib - vaccin anti Haemophilus influenzae tip b
OPV - vaccin antipolio oral
MMR - measles-mumps-rubella (rujeola-oreion-rubeola)
Var - vaccin antivaricela-zoster

Reacțiile postvaccinale

- locale: eritem, edem, indurație;
- generale: febră, indispoziție, artralgii, cefalee;
- r. alergice, anafilactice - sensibilizați la proteinele de ou;
- rujeola atipică după vaccin inactivat antirujeolic.

Imunoprofilaxia pasivă

- Ig standard şi specifice;
- tetanos, difterie, botulism, tuse convulsivă.

Chimioprofilaxie

- parcimonioasă, cu precauție, de durată scurtă;
- profilaxia în chirurgia colorectală;
- profilaxia RAA cu penicilină depozit.

2. Măsuri la apariția unui caz de boală privesc:

- bolnavii, contacții şi mediul înconjurător;
- diagnosticul, raportarea, izolarea şi tratamentul bolnavilor şi suspecților;
- identificarea şi supravegherea contacților, carantina;
- purtătorii de germeni;
- dezinfecție curentă şi terminală;
- dezinsecție;
- protejarea receptivilor;
- ancheta epidemiologică în focar.

3. Măsuri antiepidemice

- împiedicarea şi limitarea răspândirii epidemiei în populație ;
- de urgență maximă, până la lichidare.

4. Măsuri internaționale privesc:

- boli carantinare: holera, pesta, febra galbenă;

- călători, emigranți, animale, produse animale;

- control sanitar la graniță;

- imunizări, deratizări, controlul artropodelor;

- serviciul special OMS.

1.9. LEGISLAȚIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Bolile transmisilile, datorită **contagiozității** lor sunt supuse unor **măsuri legislative,** cu **caracter obligatoriu**.

Declararea este obligatorie după identificare, la inspectoratul de medicină preventivă (IMP):

- **boli carantinare:** holera, variola, pesta, febra galbenă - **declarare telefonică** la **Ministerul Sănătății**, apoi la **OMS**;

- în **supravegherea** OMS: tifosul exantematic, poliomielita, gripa, malaria, SIDA, febrele hemoragice africane;

- luarea promptă a celor mai eficiente măsuri de combatere şi prevenire a **răspândirii bolilor** în colectivitate;

- **declarare obligatorie nominală**: amibiaza, antrax, botulism, bruceloza, difteria, febra galbenă, febra tifoidă, hepatita acută virală, holera, legioneloza, leptospiroza, malaria, meningita meningococică, toxiinfecțiile alimentare colective, pesta, poliomielita, psitacoza-ornitoza, rabia, RAA, scarlatina, sifilisul, SIDA, tetanosul, tifosul exantematic, tuberculoza, tularemia, rabia;

- fişa de declarare şi cea de scoatere din evidență;

- **declarare numerică lunară**:

- angina streptococică, boli diareice, dizenteria bacteriană, encefalite primitive şi secundare, erizipel, gripa, listerioza, meningite bacteriene şi virale, mononucleoza infecțioasă, oreionul, pediculoza, pneumonii bacteriene, rubeola, rujeola, scabia, septicemia, toxiinfecții alimentare individuale, toxoplasmoza, trichineloza, tusea convulsivă, varicela, virozele respiratorii;

- focarele de boli transmisibile apărute **în colectivități** se anunță **telefonic**;

- **izolarea** în **spitalul de boli infecțioase**: antrax, botulism, bruceloza, dizenteria bacteriană, difteria, encefalite, febra tifoidă, hepatita acută virală, holera, leptospiroza, listerioza, malaria, meningita meningococică, mononucleoza infecțioasă, oreionul, pesta, poliomielita, rabia, scarlatina, septicemia, sifilisul, tetanosul, tuberculoza;

- **izolarea** la **domiciliu** - boli de raportare numerică lunară;

- **carantina** pentru bolile carantinare;

- identificarea **contacților** şi **izolarea** lor pentru perioada incubației maxime, sau a stării de purtător de germeni;

- dezinfecție, dezinsecție, deparazitare cu normative obligarorii.

2. BOLI INFECȚIOASE ERUPTIVE

2.1. RUJEOLA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rujeola este o infecție acută cauzată de virusul rujeolic, extrem de contagioasă, obişnuită la copii şi este caracterizată prin tuse, coriză, febră şi erupție maculo-papuloasă, care apare la câteva zile după simptomele inițiale, precedată de semnul KOPLIK, specific.

Rujeola boală quasi-obligatorie a copilului neimunizat este grevată de o mare mortalitate, în special la malnutriți şi poate determina mai ales în țarile subdezvoltate, 1-2 milioane de decese anual, dar beneficiază din 1963 de un vaccin cu o mare eficacitate şi inocuitate.

Rujeola care survine pe un fond de imunodepresie produsă de malnutriție evoluează grav, prin intensitatea infecției virale, din cauza deficitului imunitar preexistent, asociat cu deficitul imunitar indus de infecția morbiloasă, care se acompaniază de suprainfecții bacteriene, virale şi parazitare.

ETIOLOGIE

Virusul rujeolic aparține genului **MORBILLIVIRUS** al familiei **PARAMYXOVIRIDAE.** La microscopul electronic virusul îmbracă aspectul de sfere pleomorfice, cu diametrul de 100-250 nm şi este constituit din nucleocapsidă internă (proteină şi ARN) ca şi din anvelopa cu 2 proiecții de suprafață (peplomeri): hemaglutinina (H) şi peplomerul de fuziune (F).

Glicoproteina H este responsabilă pentru adsorbția virusului la receptorii celulei gazdă, primul pas al infecției şi constituie antigenul care mediază hemaglutinarea. **Glicoproteina F** este responsabilă pentru fuziunea membranei virusului şi a celulei gazdă, penetrarea virusului în celulă şi hemoliză. Spre deosebire de alte paramixovirusuri, virusul rujeolic **nu conține neuraminidază** în anvelopă.

Virusul rujeolic este cultivabil în culturi de celule renale de origine simiană.

Efectul citopatic constă în apariția celulelor stelate şi în special a celulelor gigante sincițiale multinucleate, care conțin incluzii intranucleare.

EPIDEMIOLOGIE

În absența vaccinării antirujeolice epidemiile durează 3-4 luni şi apar la fiecare 2-5 ani. Morbiditatea a scăzut dramatic în SUA, cu peste 95%, în urma vaccinării sistematice, de la 200.000-500.000 cazuri raportate anual până în 1963, la 1497 cazuri raportate în 1983, la C.D.C (Centers for Disease Control Atlanta, Georgia).

O treime din cazurile de rujeolă apar la persoanele vaccinate anterior datorită eşecului primar al vaccinării şi nu din cauza pierderii imunității.

Incidența maximă este la grupa de vârstă 5-19 ani şi se estimează că în SUA sunt receptivi la rujeolă 7 milioane adulți tineri.

Cauzele majore care împiedică eliminarea rujeolei sunt:

- imposibilitatea vaccinării tuturor persoanelor receptive
- eşecul primar al vaccinării
- importul rujeolei din alte țări

De la începutul anului 1997 în România evoluează focare de rujeolă, în special, în colectivitățile organizate de copii. Ultima epidemie de rujeolă a evoluat în România între anii 1992 şi 1995, perioadă în care s-au înregistrat aproape 43.000 cazuri. Majoritatea cazurilor de rujeolă se caracterizează prin: afectarea copiilor mari, adolescenților sau tinerilor adulți; evoluție cu forme clinice uşoare sau medii; apariția la persoane anterior vaccinate împotriva rujeolei. Explicația fenomenului este diminuarea în timp a imunității induse de vaccinul rujeolic la persoanele vaccinate în anii 1980 (vaccinarea rujeolei a fost introdusă, în România, în anul 1979). Pentru controlul focarelor de rujeolă Ministerul Sănătății a dispus vaccinarea persoanelor susceptibile în vârstă de până la 23 de ani, în colectivitățile organizate de copii, adolescenți şi tineri adulți.

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav, iar **calea de transmitere** este aerogenă, prin contactul direct cu picăturile din secrețiile respiratorii ale persoanelor infectate. Este una dintre cele mai contagioase boli infecțioase.

Virusul rujeolic a fost izolat din secrețiile respiratorii ale bolnavilor, din perioada de invazie, până 48 ore după debutul erupției.

PATOGENIE

Pătrunderea virusului rujeolic în organism este urmată de multiplicarea sa în mucoasa respiratorie, urmată de **viremia primară,** în timpul căreia se produce invazia leucocitelor şi a sistemului reticulo-endotelial (SRE).

Celulele SRE necrozate eliberează virusul morbilos, care reinvadează leucocitele şi rezultă **viremia secundară.** Virusul rujeolic a fost propagat in vitro în limfocitele umane B, T şi monocite. Invazia directă a limfocitelor T la bolnavii cu rujeolă duce la depresia temporară a imunității mediate celular. Leziunile tractului respirator, exprimate prin edem şi pierderea cililor predispun la suprainfecții bacteriene, ca otite medii şi pneumonii.

Mecanismele producerii semnului KOPLIK şi al erupției (rash) par similare, iar examenul microscopic al pielii şi membranelor mucoase evidențiază celule gigante multinucleate.

Clasic, se consideră apariția rash-ului, concomitent cu apariția anticorpilor circulanți şi terminarea contagiozității bolii. Există ipoteza că exantemul şi enantemul reprezintă **hipersensibilizarea gazdei la virus,** iar antigenul viral rujeolic a fost depistat prin imunofluorescență în celulele epiteliale şi endoteliale afectate.

Hipersensibilizarea este considerată a fi mediată prin imunitate celulară ducând la apariția erupției rujeolice, deoarece s-a observat că bolnavii cu agammaglobulinemie prezintă rash rujeolic,

iar bolnavii cu imunitate celulară deficitară dezvoltă pneumonie rujeolică cu celule gigante HECHT fără rash, fie după expunerea la virus rujeolic sălbatic, fie după vaccinare antirujeolică.

IMUNITATE

Imunitatea după infecția rujeolică sau vaccinarea cu virus viu atenuat este durabilă toată viața, iar explicația posibilă rezidă în **reexpunerea** la virus sălbatic care are efect antigenic de **rapel** (boost), cu continuarea sintezei de anticorpi. Reinfecția rujeolică este posibilă şi se exteriorizează numai prin creşterea titrului anticorpilor, fiind totdeauna asimptomatică.

I. Imunitatea celulară rezultă din activarea limfocitelor T, care se traduce prin prezența fracțiunii solubile a receptorului IL-2 (interleukina 2) în ser, chiar înaintea erupției şi apoi timp de mai multe săptămâni, ca şi printr-o activitate citotoxică tradusă prin creşterea fracțiunii solubile a antigenului CD_8. Acest fenomen asigură clearence-ul viral tisular.

Imunitatea celulară are un rol major în prevenirea rujeolei recurente, deoarece pacienții cu agammaglobulinemie nu prezintă atacuri repetate de rujeolă, iar pacienții cu nivel scazut de anticorpi sau răspuns humoral absent sunt protejați contra bolii de imunitatea mediată celular. Din a 15-a zi, în prima zi a erupției cutanate, debutează cleareance-ul viral şi în ziua a 19-a virusul este eradicat.

II. Imunitatea humorală este secundară stimulării limfocitelor B. Anticorpii apar la debutul erupției şi permit clearance-ul viral al sectorului circular.

Imunodepresia prealabilă infecției determină insuficiența imunității specifice, care este incapabilă să împiedice o difuziune importantă şi prelungită a virusului morbilos, ceea ce determină apariția formelor clinice extrem de severe ale infecției. În leucemii tratate cu imunodepresoare se observă **pneumonia cu celule gigante Hecht,** în care multiplicarea virală intensă în parenchiul pulmonar determină apariția de sinciții, asemeni culturilor de celule inoculate cu virus rujeolic.

Encefalita cu incluzii (measles encephalopathy during immunodepression - M.E.I.) apare pe acest teren, în 6 luni de la atacul rujeolic. Uneori survine o diseminare multiviscerală intensă a virusului rujeolic, acompaniată de celule gigante sincițiale.

Toate formele clinice se acompaniază de mortalitate mare, pe fond de întârziere a clearance-ului viral şi de un titru redus de anticorpi serici.

Rujeola induce imunodepresie, care debutează cu 1-2 zile înaintea erupției şi persistă 1-6 săptămâni. Această **imunodepresie** favorizează suprainfecțiile oportuniste bacteriene, inclusiv tuberculoase, parazitare, micotice şi virale adesea grave, mai ales la copiii malnutriți din țările subdezvoltate.

Mecanismele fiziopatologice

Deşi sunt studiate, nu sunt încă elucidate:

I. Imunitatea celulară:

- negativarea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, de exemplu, IDR, la tuberculină sau DNCB (dinitroclorbenzen) - ca expresie a deficitului imunocelular.

- scăderea răspunsului blastogen al limfocitelor la antigenul tuberculos constatată şi in vitro;

- limfopenia globală şi circulantă cu repartiția conservată a limfocitelor CD_{4+}, CD_{8+} şi B. Anomalia este funcțională, evidențiată in vitro prin scăderea proliferării limfocitare produse de mitogeni, în particular de fitohemaglutinină (FHA);

- efectul de retrocontrol al fracțiunii solubile a receptorului interleukinei 2, care s-ar fixa pe IL 2 liberă, sau ar smulge receptorii suprafeței celulare;

- anomalia funcțională a anumitor monocite este probabilă şi s-a constatat producerea de prostaglandină E2 monocitară factor inhibitor al limfoproliferării;

- scăderea producției de interleukină 1- factor de stimulare al limfocitelor T;

- secreția de către monocite a interferonului alpha, mediator al inhibării limfocitelor T;

- identificarea unui factor solubil, inhibitor al limfoproliferării stimulate de FHA;

- se citează drept cauză a depresiunii celulare depleția cortexului timic şi alterarea corpusculilor Hassel.

II. Imunitatea humorală este redusă în rujeolă:

- in vivo: scăderea răspunsului anticorpilor la vaccinul tifo-paratific;

- in vitro: scăderea producerii de imunoglobuline de către celulele mononucleare sanguine infectate cu virus rujeolic şi stimulate de pokeweed mitogen (mitogen stimulant al limfocitelor T şi B);

- de la maimuțe infectate accidental: deficit de imunoglobuline şi o mare receptivitate la infecții bacteriene;

- un nivel crescut de IgE.

III. Imunitatea non-specifică:

- alterarea fagocitozei, prin deficitul funcțional al polinuclearelor, ca expresie a deprimării imunității non-specifice.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 10-14 zile frecvent mai lungă la adulți decât la copii. Incubația poate fi prelungită la 28 zile, dacă se administrează gammaglobulină în primele 3 zile de la contactul infectant.

Perioada prodromală durează 3-4 zile şi coincide probabil cu viremia secundară, manifestându-se prin stare generală alterată, febră anorexie, conjunctivită şi simptome respiratorii ca: tuse şi coriză, mimând o infecție respiratorie severă (catar oculo-nazal-bronşic). La sfârşitul perioadei prodromale, exact înaintea apariției erupției apare **semnul KOPLIK** care este patognomonic pentru rujeolă (enantem). Leziunile constau din puncte alb-gri, pe o bază congestionată roşie, asemănătoare grăuntelor de nisip şi apar cel mai frecvent pe mucoasa opusă molarului al doilea. În cazurile severe poate cuprinde mucoasa bucală în totalitate. Acest enantem caracteristic dispare pe măsură ce erupția progresează.

Perioada eruptivă este marcată de apariția unui exantem eritematos sau maculopapulos, inițial retroauricular, pe față, care progresează în sens cranio-caudal până la extremități, ultimele fiind incluse palmele şi plantele. Pe măsură ce se extinde erupția devine confluentă, mai ales pe față şi ceafă. Erupția durează frecvent 5 zile şi dispare de pe regiunile inițial afectate fiind urmată de o pigmentație brună, eventual şi de o descuamație fină. Curba termică revine la normal, iar bolnavul este net ameliorat.

Boala necomplicată are durata de 7-10 zile, tusea fiind ultimul simptom care dispare.

COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații cuprind tractul respirator şi sistemul nervos central (SNC). Atacul tractului respirator este rezultatul acțiunii virusului rujeolic, iar suprainfecțiile bacteriene pot cuprinde orice arie respiratorie, fiind secundare leziunilor locale produse de virus şi depresiunii imunități celulare.

Evidențierea radiologică a pneumoniei este frecventă chiar în rujeola necomplicată. Bronhopneumoniile sunt responsabile de 60% din decesele la sugarii cu rujeolă, în timp ce decesele prin encefalită sunt frecvente la copii în vârstă de 10-14 ani.

CLASIFICAREA COMPLICAȚIILOR RUJEOLEI

a) Legate de malnutriția protein-calorică (MPC):

- pneumonia cu celule gigante Hecht cu evoluție fecvent letală;
- emfizemul cervico-mediastinal cu origine în emfizemul pulmonar, legat de multiplicarea virală şi migrarea sa de-a lungul pediculilor vasculo-bronşici în mediastin şi teritoriul subcutanat cervico-toracic;
- keratita rujeolică punctată, apoi ulceroasă, cauză importantă de cecitate;
- encefalita cu incluzii;

b) Complicații secundare imunodepresiei rujeolice:

- suprainfecție oportunistă posteruptivă (5 zile de la debutul erupției, 9 zile de boală şi 19 zile de la contagiune);

• **bacteriene:** majoritatea pulmonare: bronhopneumonii, stafilococii buloase; pleuropulmonare: piopneumotorax; otite purulente; suprainfecția keratitei - cu drenaj purulent al ochiului; septicemii; tuberculoză pulmonară;

• **virale:** infecția herpetică - frecventă şi severă; stomatite veziculoase febrile; keratite dendritice extensive bilaterale, urmate de cicatrici corneene şi cecitate; herpes diseminat, esofagian sau multivisceral; suprainfecții cu adenovirus;

• **Amoebiază:** colite multiulceroase amoebiene; abcese hepatice;

• **Candidoza** digestivă floridă - micoză oportunistă curentă.

c) Complicații neurologice (TABELUL 2.1)

În encefalomielita acută, antigenul CD_8 (limfocite T - CD_{8+}) este crescut în LCR, traducând activitatea celulelor efectoare citotoxice, asemenea celulelor autologe formatoare de mielină. S-au demonstrat similitudini între secvențele polipeptidice ale virusului rujeolic şi proteina bazică a mielinei.

Anomalii EEG se observă la 50% din bolnavii cu rujeolă, fără simptomatologie sugestivă de afectare cerebrală, ceea ce pledează pentru invazia virală a SNC în cursul bolii, deşi numai 1/1000 până la1/2000 bolnavi dezvoltă semne clinice de encefalită. Virusul rujeolic a fost izolat prin cocultivare din creierul bolnavilor decedați cu encefalită rujeolică.

Incidența encefalitei rujeolice la copiii vaccinați cu virus viu atenuat este de 1/1 milion. **Clasic** se consideră că encefalita rujeolică are ca mecanism patogenic hipersensibilizarea țesutului cerebral la virusul rujeolic, iar aceasta poate fi îndreptată atât împotriva antigenului viral, cât şi a antigenului

cerebral al gazdei. Leziunile anatomo-patologice cuprind demielinizarea, glioza şi infiltrarea macrofagelor în apropierea pereților vasculari. Ele sunt similare encefalomielitei alergice experimentale, cu răspuns imun la proteina mielinică bazică şi distrugerea mielinei, care se demonstrează la 50% din bolnavi.

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)

PESS este o boală progresivă inflamatorie demențială la copii, descrisă de Dawson în 1934, care a avansat suspiciunea de boală virală. În 1965 microscopia electronică a revelat nucleocapside paramyxoviruslike în corpii de incluzie din celulele cerebrale. Au fost demonstrate niveluri înalte de anticorpi antirujeolici în ser şi LCR şi antigen rujeolic în țesutul cerebral, iar în 1969 un virus latent infecțios measles-like a fost izolat din celulele cerebrale în culturi derivate de la bolnavi cu PESS.

Este o boală rară. În SUA sunt raportate 40 cazuri noi anual, iar incidența pe glob variază de la 0,12 la 1,4/ milion, care țin de diferențe în diagnostic şi raportate. Majoritatea cazurilor provin din mediul rural, fiind frecvente în contextul nivelului economico-social scăzut, iar rata sexului este M/F= 3/1 sau mai mult.

Vaccinarea antirujeolică a scăzut dramatic incidența PESS, prin prevenirea rujeolei naturale. Intervalul între rujeolă şi debutul PESS este de la 6 luni la 18 ani, cu o medie de 7 ani.

Incidența PESS după vaccinul antirujeolic atenuat a fost estimată la 0,5-1,1/10^6 comparativ cu incidența de 5, 2-9, 7/10^6 după rujeola naturală.

Diferențierea virusului lent din PESS de virusul rujeolic

Virusul rujeolic este prezent în PESS într-o formă latentă sau defectivă:

1. dificultatea cultivării din țesutul infectat;

2. evidența la microscopul electronic a maturației virale incomplete în celulele infectate, care duce la formarea defectivă şi sinteza redusă de proteină M (matrix);

3. la bolnavii cu PESS se constată absența relativă a anticorpilor la proteina M în ser şi LCR, în pofida titrurilor mari de anticorpi la alte proteine ale virusului rujeolic. Serul bolnavilor conține benzi dense de IgG oligoclonate;

4. LCR şi extractele de țesut cerebral conțin anticorpi la nucleocapsidă şi antigene de ribonucleoproteine ale virusului rujeolic; această observație sugerează imunizarea gazdei **cu virus defectiv, asamblat incomplet şi fără anvelopă;**

5. peste 50% IgG din LCR sunt specifice anti-rujeolice. Anticorpii IgM şi IgG sunt prezenți în ser şi LCR, IgM fiind martorul unei infecții persistente active, iar sinteza anticorpilor în LCR a fost dovedită cu radioizotopi legați de IgG;

6. ARN viral al PESS şi polipeptidele structurale diferă de cele ale virusului rujeolic;

7. virusul PESS este o variantă de virus rujeolic, mutația virusului survenind în timpul unei infecții prelungite latente, existentă între episodul rujeolic clinic şi debutul PESS. Materialul genetic crescut din virusul PESS, demonstrat în experimentele de hibridizare ARN, sugerează posibilitatea ca acest virus să rezulte din **recombinarea** virusului rujeolic cu un al doilea virus încă necunoscut;

8. A fost postulată legarea posibilă de un papova virus şi o **infecție zoonotică.**

Mecanismele răspunsului imun implicate în producerea PESS sunt exprimate prin niveluri înalte de anticorpi antirujeolici non-protectori, care pot fi dăunători gazdei, iar limfocitele bolnavilor cu PESS sunt citotoxice față de celulele țintă infectate cu virus rujeolic.

Manifestările clinice evoluează în trei stadii:

1. Debutul insidios cu declin intelectual şi comportament anormal;

2. După săptămâni - luni: convulsii, mioclonii, apraxie, tulburări vizuale cu deteriorare intelectuală severă, paralizii de nervi cranieni, corioretinită;

3. Rigiditate, reflexe exagerate, răspuns extensor plantar, tulburări profunde de conştienţă până la decorticare, frecvent cu myoclonus multifocal. Decesul, obişnuit după o infecție intercurentă apare în luni la copii, sau ani la adolescenți.

EEG este caracteristică, cu vârfuri periodice, sincrone, cu unde difazice de voltaj înalt 1-4/secundă şi unde ascuțite la fiecare 3-10 secunde. Leziuni profunde cerebrale sunt revelate de tomografia computerizată şi cercetările cu izotopi radioactivi.

Toate tratamentele utilizate nu au dat rezultate încurajatoare, deşi s-a utilizat o varietate de agenți antivirali şi imunomodulatori, incluzând bromodeoxiuridina, iododeoxiuridina, amantadina, corticosteroizii, factorul de transfer şi interferonul. Numai tratamentul suportiv, inclusiv tratamentul convulsiilor, ca şi îngrijirea corespunzătoare a bolnavului comatos pot aduce o ameliorare a condiției pacientului.

TABEL 2.1. Caracteristicile celor trei forme de encefalită în rujeolă

Tablou clinic	Interval	Incidență (*)	Mortalitate	Virus în SNC	Ac în ser	Ac în LCR	CD8 în LCR
Encefalita acută (autoimună)	Sfârşitul erupției	$1/10^3$	20% (+sechele)	Nu	Normal	0	++
Encefalita cu incluzii (MEI)	În 6 luni de la erupție	3-9% (copii leucemici)	15%	Da	Slab sau nul	+	?
Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)	Mai mulți ani	$7/10^6$	Aproape 100%	Da (defectiv)	++	++	?

* în raport cu numărul de cazuri de rujeolă; Ac = anticorpi

Retinopatia rujeolică (Maculopatia)

Retinopatia rujeolică apare la 6-12 zile după rash-ul cutanat şi se manifestă clinic prin cecitate acută. Poate sau nu să acompanieze encefalita rujeolică. În stadiul acut, edemul retinei, cu vase atenuate şi o figură stelară se văd la fundul de ochi. Ulterior, apare o retinopatie pigmentară secundară, cu aspect de "sare şi piper". Corioretinita este complicația acută obişnuită în 30% din cazurile PESS, în care apar atrofie optică, edem papilar şi orbire corticală.

Rujeola"Modificată" (Mitigată)

Bolnavii cu un oarecare grad de imunitate pasivă la virusul rujeolic dezvoltă o formă extrem de uşoară de rujeolă, ca sugarii sub un an vârstă, cu imunitate transplacentară pasivă remanentă şi persoanele cu profilaxie cu gammaglobuline, după expunere la rujeolă.

Simptomele sunt variabile, iar semnele "clasice": perioada prodromală, conjunctivita, semnul KOPLIK şi erupția (rash) pot lipsi. Incubația se poate prelungi la 28 zile.

Rujeola atipică

Acest sindrom a fost descris la persoanele vaccinate cu virus inactiv, urmată rapid de vaccinare cu virus viu atenuat şi care au fost expuse la virusul sălbatic după mai mulți ani. Aceşti bolnavi prezintă titrul anticorpilor foarte redus sau nedetectabil, iar după contactul cu rujeola nivelul anticorpilor creşte rapid la 1/100.000.

După o perioadă prodromală de una-două zile cu febră şi dureri, apare erupția, dar spre deosebire de rujeola clasică, apare **periferic** şi poate fi urticariană, maculopapuloasă, hemoragică şi/sau veziculoasă. Diagnosticul diferențial include: varicela, febrele hemoragice, purpura Henoch - Schonlein, erupția medicamentoasă, sindromul şocului toxic (T.S.S). Bolnavul prezintă febră înaltă, edeme ale extremităților, infiltrate pulmonare interstițiale, hepatită şi, ocazional, pleurezie. Bolnavul are evoluție severă şi prelungită, cu cazuri mortale. Nu s-a izolat virusul rujeolic la aceşti bolnavi şi nu sunt contagioşi. Mecanismul patogenic al sindromului este considerat a fi unul de **hipersensibilizare** la virusul rujeolic, la o gazdă parțial imunizată. Vaccinului inactivat rujeolic îi lipseşte antigenul care stimulează anticorpii responsabili de prevenirea intrării virusului rujeolic în celule, ceea ce permite apariția infecției rujeolice. Nu induce anticorpi la proteina F, un antigen care facilitează răspândirea virusului de la o celulă la alta. Aceasta explică paradoxul apariției rujeolei severe în pofida imunității parțiale.

Rujeola la imunocompromişi

Rujeola severă apare la bolnavii cu imunitate celulară deficitară sau compromisă, la cei tratați pentru afecțiuni maligne, SIDA, sau imunodeficiențe congenitale cu aspect clinic de pneumonie ce celule gigante şi fără **erupție evidentă.** Diagnosticul de certitudine, bolnavul prezentând un răspuns în anticorpi de nivel redus, se poate pune prin **izolarea virusului** din țesuturile infectate sau evidențierea antigenului rujeolic prin **imunofluorescență.** Aceşti bolnavi dezvoltă o formă cronică de encefalită asemănătoare PESS, asociată frecvent cu pneumonie. Rujeola severă este apanajul copiilor malnutriți din țările subdezvoltate, ca urmare a răspunsului imun mediat celular redus, secundar malnutriției.

Rujeola asociată cu sarcina

Este urmată de avort spontan sau naştere prematură, dar nu produce anomalii congenitale la făt.

Tuberculoza este agravată de rujeolă, secundar depresiei imunitare mediate celular produse de virus. Testul la tuberculină este negativ timp de o lună după rujeolă sau vaccinarea antirujeolică.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al rujeolei include **date epidemiologice** clinice şi de laborator. Datele epidemiologice se bazează pe contactul infectant cu un bolnav, contextul unei epidemii şi receptivitatea la rujeolă a pacientului.

Diagnosticul clinic al rujeolei clasice este uşor pe semnele principale - tuse, coriză, conjunctivită semnul KOPLIK, erupţie maculopapuloasă, care debutează la faţă.

Leucopenia marcată este frecventă, probabil legată de infectarea şi distrugerea leucocitelor.

Diagnosticul de laborator este util în rujeola atipică, cu pneumonie inexplicabilă şi/sau encefalită la bolnavii imunocompromişi.

Diagnosticul de laborator actual cuprinde izolarea virusului, identificarea antigenului rujeolic în ţesuturile infectate şi demonstrarea răspunsului serologic semnificativ la virusul rujeolic.

Examinarea prin imunofluorescenţă a celulelor din exudatul nazal sau sedimentul urinar pentru prezenţa antigenului rujeolic, poate fi utilă pentru diagnosticul rapid.

Metoda cea mai utilă este diagnosticul serologic, fiind considerată peremptorie pentru diagnosticul de rujeolă şi rezidă în creşterea titrului anticorpilor în dinamică, de 4 ori sau mai mult, în specimene de seruri din faza acută şi convalescentă.

Metodele serodiagnostice includ neutralizarea, fixarea complementului, dar **hemaglutinoihibarea (HI)** este cea mai utilă pentru dozarea anticorpilor. A fost descrisă o metodă ELISA care este cea mai simplă şi mai utilă ca reacţia HI pentru anticorpii IgM.

Diagnosticul diferenţial. În **stadiul preeruptiv,** rujeola poate fi confundată cu variate infecţii respiratorii acute, care prezintă febră, catar al căilor respiratorii şi tuse: gripă, guturai, adenoviroze, laringite, rinofaringite, traheobronşite, adenoidite, tuse convulsivă. Datele epidemiologice şi semnul KOPLIK, de obicei duc la stabilirea corectă a diagnosticului.

În **perioada eruptivă**, diagnosticul diferenţial se poate face cu următoarele boli:

- boli infecţioase, în care erupţia este manifestarea principală: rubeolă, scarlatină, megaleritem infecţios;

- boli infecţioase virale cu erupţie rujeoliformă secundară: infecţii cu virus ECHO sau Coxsackie, mononucleoză infecţioasă, gripa, boala zgârieturii de pisică, hepatita virală acută, encefalite cu arbovirusuri;

- boli infecţioase bacteriene, cu erupţie rujeoliformă secundară: septicemii, febră tifoidă şi paratifoidă, tifosul exantematic, leptospiroză, lues secundar, febra recurentă;

- boli infecţioase determinate de protozoare, cu erupţie, malarie, toxoplasmoză;

- boli infecţioase determinate de metazoare, cu erupţie; trichineloză;

- boli de etiologie variată cu erupţie rujeoliformă: eritem polimorf, lupus eritematos deseminat, poliarterită nodoasă, dermatomiozita, poliartrita reumatoidă, sarcoidoză, leucemii, limfoame;

- erupţii alergice rujeoliforme: alimentare, medicamentoase (barbiturice, aminofenazonă, diazepam, beladonă, chinină, sulfamide, penicilină, ampicilină, rifampicină, cotrimaxazol etc.) boala serului.

Datele epidemiologice, clinice şi de laborator, caracteristice fiecărei entităţi enumerate, ajută la diagnostic.

PROGNOSTIC

În general, prognosticul rujeolei este bun, mai ales la copiii cu stare de nutriţie bună şi în condiţiile actuale de îngrijire. Letalitatea este mică, în medie 0.03 la 100 de bolnavi.

Prognosticul este influențat de vârstă (mai grav la copii sub 2 ani), de starea de nutriție (distrofie, rahitism) şi de unele asocieri morbide (scarlatină, tuberculoză), de sarcină şi în general de complicațiile bronhopulmonare şi encefalitice care agravează prognosticul.

TRATAMENT

Rujeola necomplicată se izolează şi se tratează la domiciliu, prin asigurarea condițiilor de igienă, alimentație, medicație simptomatică şi de susținere generală.

Spitalizarea este indicată pentru formele severe, complicate sau în situații de necesitate.

Tratament igienodietetic. Repausul la pat este indicat în perioada febrilă şi câteva zile după această perioadă.

Igiena tegumentelor şi mucoaselor se impune, cu spălături oculare ca şi gargară cu ceai de muşețel.

Dieta constă, în perioada febrilă, din lichide, ceaiuri, limonadă, sucuri de fructe, apă minerală, lapte, supe etc. administrate în funcție de toleranța gastrică apoi dieta se îmbogățeste treptat. În convalescență, regimul alimentar este complet, fără restricții.

Tratament medicamentos. Febra se combate cu antipiretice (aminofenazonă). Tusea se calmează cu siropuri expectorante şi ceaiuri calde.

Împotriva vărsăturilor se pot da poțiuni calmante sau antiemetice. În caz de agitație, se dau sedative (fenobarbital, Romergan, Diazepam) Vitaminele C şi grupul B sunt recomandate la cei cu carențe anterioare.

Antibioticele nu sunt indicate în tratamentul rujeolei necomplicate. Folosirea acestora în scop profilactic, pentru prevenirea complicațiilor bacteriene, are mai degrabă un rol nefavorabil, prin selectarea unei flore rezistente şi apariția de complicații grave.

Tratamentul complicațiilor

Laringita acută obstruantă se tratează cu comprese calde cervicale, sedative, iar în formele severe se adaugă: hemisuccinat de hidrocortizon (intravenos), oxigenoterapie, aspirația secrețiilor, antibiotice. La nevoie, se practică traheostomia.

Bronhopneumopatiile acute se tratează cu antibiotice, în doze corespunzătoare, alese în funcție de bacteria cauzală şi de antibiogramă.

Encefalita se tratează cu doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (intravenos) sau dexametazonă, soluții hipertone de manitol 20%, glucoză 5% şi 10%, furosemid, sedative, corectarea dezechilibrelor acidobazice şi hidroelectrolitice, alimentația pe sondă nazo-gastrică, terapie intensivă.

PROFILAXIE

Prevenirea actuală a bolii se face prin administrarea **vaccinului cu virus viu atenuat** în prima parte a celui de-al doilea an de viață. Există câteva ocazii în care se utilizează **imunizarea pasivă cu gammaglobuline:**

- Persoane cu risc înalt de dezvoltare a rujeolei severe sau fatale, receptive şi care au fost expuse la infecție.
- Copii cu boli maligne, mai ales sub chimioterapie şi/sau radioterapie.

- Copii cu imunitate mediată celular deficitară.

- Sugari sub un an vârstă, expuşi la rujeolă, inclusiv nou-născuți din mame cu rujeolă.

Eficacitatea imunizării pasive rezidă în administrarea sa în **primele 6 zile** de la expunere. Doza la sugari este de 0,25 ml/kg imunoglobuline (IG) administrate intramuscular. La aceşti sugari se va administra vaccin rujeolic viu atenuat la vârsta de 15 luni (American Academy of Pediatrics, 1988).

La copii imunocompromişi, receptivi şi expuşi la infecția rujeolică, doza este dublă 0.5 ml IG/kg intramuscular, până la doza maximă de 15 ml.

Dozele mari de IG intravenos, administrate la intervale regulate, protejează copii cu infecție cu VIH (HIV) şi SIDA în cazul expunerii la rujeolă (CDC, 1988).

Imunizarea activă împotriva rujeolei s-a dezvoltat din 1960, iar licența vaccinului în SUA s-a dat din 1963. Vaccinul inactivat a fost retras din 1968 după recunoaşterea rujeolei atipice, la primitorii acestui vaccin. Primul vaccin cu virus viu atenuat a fost cu tulpina Edmonston B. Ulterior a fost înlocuit cu vaccin mult mai atenuat ca SCHWARZ şi ATTENUVAX, iar din 1976 au fost vaccinați sistematic toți copiii sănătoşi de la vârsta de 15 luni.

Administrarea corectă a vaccinului este asociată cu persistența imunității cel puțin 16 ani, 95% din copiii cercetați ştiințific experimental răspund serologic la vaccinul administrat în **aerosoli,** care induce răspuns imun la peste 6 luni vârstă. Reacțiile postvaccinale includ febră tranzitorie şi erupție la 5-15% din copii.

Deoarece rujeola evoluează sever la adulți, este recomandată vaccinarea antirujeolică.

Cauzele aparente ale **"eşecului vaccinării"** pot fi:

- Stocarea improprie a vaccinului la temperaturi peste 4 °C;

- Utilizarea diluantului necorespunzător pentru vaccinuri liofilizate;

- Expunerea vaccinului la lumină sau căldură;

- Vaccinarea în prezența unor niveluri reduse de anticorpi pasivi - în special sugari imunizați la vârsta de 12 luni sau mai mică, care nu au pierdut anticorpii materni antirujeolici IgG, transmişi transplacentar, sau la copii care au primit IG cu 1-2 luni înaintea vaccinării, sau dacă au primit vaccin + IG sau vaccin inactivat. Se recomandă revaccinarea copiilor, care au primit vaccin viu atenuat înaintea vârstei de 12 luni.

Contraindicații

- Persoane cu imunitate mediată celular deficitară şi gravide.

A fost raportată rujeola fatală la copiii cu SIDA, deşi s-a raportat imunizarea fără riscuri la 63 copii infectați cu VIH (HIV), ceea ce susține recomandarea administrării vaccinului viu atenuat la copiii infectați cu HIV **asimptomatici,** la vârsta de 15 luni (CDC 1986,1988).

Persoanele receptive la rujeolă şi care sunt expuse infecției vor fi vaccinate pentru prevenirea bolii, cu excepția sugarilor mici, gravidelor şi bolnavilor imunocompromişi. Vaccinurile administrate rapid după expunere pot preveni apariția bolii clinice deoarece perioada de incubație a vaccinului rujeolic este de **7 zile**, comparativ cu perioada de 10 zile a rujeolei clinice.

Rujeola poate apărea la 2-5% din persoanele vaccinate, la care seroconversia a eşuat dupa doza inițială de vaccin. Din anul 1989, în SUA se recomandă o schemă de vaccinare antirujeolică cu două doze.

În anul 1990, au fost raportate în SUA la CDC mai mult de 25.000 de cazuri de rujeolă cu 89 decese, iar în 1991 incidența a scăzut semnificativ la 9.643 cazuri.

Aproximativ jumătate din cazuri au fost vaccinate şi sunt considerate ca eşecuri ale primovaccinării, ceea ce a dus la instituirea de rutină a utilizării **schemei de vaccinare cu două doze de vaccin antirujeolic** la toți copiii.

Prima doză trebuie administrată la vârsta de 12-15 luni. Grupa de vârstă de 12 luni este special indicată pentru ariile cu un risc înalt de rujeolă la preşcolari, incluzând oraşele cu număr mare de copii nevaccinați şi ariile cu epidemii recente la preşcolari sau cu transmisie persistentă a bolii la această grupă de vârstă. Nivelurile joase de anticorpi materni de la mamele vaccinate în epoca actuală pot duce la rate mai înalte de seroconversie după vaccinarea la vârsta de 12 luni, decât în trecut, când majoritatea anticorpilor materni proveneau după boala naturală. A doua doză trebuie administrată fie la intrarea în grădiniță, la vârsta de 4-6 ani, fie aproximativ la vârsta de 12 ani.

Epidemiile de rujeolă care apar în licee şi facultăți sunt rezultatul aglomerării, cu creşterea riscului pentru cei receptivi de a veni în contact.

Toți cei care au primit două doze de vaccin vor fi revaccinați cu o a doua doză, iar cei nevaccinați vor primi două doze la minimum o lună de zile interval. Aceleaşi recomandări se aplică şi personalului medical, mai ales în spitale cu risc înalt, din oraşele mari. Vor fi considerați susceptibili de a contacta rujeola toți indivizii care nu au primit două doze de vaccin antirujeolic viu atenuat, care nu au avut rujeolă sau nu prezintă în ser anticorpi specifici detectabili.

Nu s-au semnalt efecte adverse după revaccinarea antirujeolică. În prezent se semnalează cazuri în care imunitatea indusă de vaccinul antirujeolic dispare cu timpul. Rujeola nu are un tratament specific, iar bolnavii beneficiaza de terapie suportivă cu antipiretice şi fluide. Suprainfecțiile bacteriene trebuie tratate prompt cu antibioticele adecvate, dat profilaxia suprainfecțiilor cu antibiotice nu are valoare şi este total contraindicată. Terapia experimentală cu interferon nu este utilă în tratamentul rujeolei şi complicațiilor sale.

Rujeola este bine controlată, în țările care practică vaccinarea antirujeolică sistematică cu vaccin viu atenuat, dar rămâne o problemă serioasă de sănătate publică în țările subdezvoltate.

Rujeola evoluează de regulă benign, iar vindecarea este regula, dar pot apărea complicații severe respiratorii şi din partea SNC, care sunt **"amenințătoare pentru viață".**

2.2. RUBEOLA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rubeola este o boală infecţioasă acută produsă de virusul rubeolic, caracterizată prin erupţie, febră, şi limfadenopatie, fiind asemănătoare unei rujeole uşoare.

Deşi majoritatea infecţiilor sunt subclinice, virusul are potenţial de a provoca o infecţie fetală care produce defecte congenitale şi rareori la adulţi, variate forme de artrită.

ETIOLOGIE

Virusul rubeolic este clasificat în familia **TOGAVIRIDAE** pe baza genomului ARN, a capsidei icosahedrale şi a anvelopei lipoproteinice, fiind plasat separat în genul **RUBIVIRUS.**

La microscopul electronic apare sferic, cu nucleocapsida de aproximativ 30nm, înconjurată de anvelopa de aproximativ 60 nm, care prezintă proiecţii scurte pe suprafaţă.

Hemaglutinina şi antigenele fixatoare de complement sunt compuse din proporţii variate ale polipeptidelor structurale: E1, E2 şi C. Virusul cultivă în culturi de celule umane, simiene, şi de iepure. În culturi celulare virusul nu **produce efecte citopatice,** iar pentru demonstrarea multiplicării sale sunt necesare tehnici de **interferenţă**, cu eşecul altor virusuri de a se multiplica în celule deja infectate de virusul rubeolic (enterovirusuri).

EPIDEMIOLOGIE

Rubeola denumită şi **boala a treia**, după rujeolă (prima) şi scarlatină (a doua) a fost considerată o boală de importanţă minoră, din cauza rubeolei postnatale, cu evoluţie extrem de benignă. În 1941, GREGG a recunoscut legătura dintre rubeola maternă şi anumite defecte congenitale, ceea ce a modificat dramatic concepţia asupra bolii.

Incidenţa maximă a rubeolei este primăvara şi la copii de 5-9 ani. Se înregistrează deplasarea la grupele de vârstă mai mari, în urma vaccinării sistematice, din anul 1969.

În contrast cu rujeola, rubeola are contagiozitate moderată. În era prevaccinală epidemiile au apărut la 6-9 ani, de proporţii minore, în timp ce epidemiile majore s-au înregistrat la 30 ani, ca în SUA unde au apărut 12.500.000 cazuri, în anul 1964.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnav, prin secreţiile respiratorii infectante cu contagiozitate maximă în erupţie, dar răspândirea virusului debutează cu 10 zile preeruptiv şi durează până la 15 zile posteruptiv.

Sugarii cu rubeolă congenitală elimină multe luni de zile, prin secreţii, virusul rubeolic în cantităţi mari, fiind extrem de contagioşi pentru personalul de îngrijire. Un fenomen încă inexplicabil îl constituie excreţia virală în cantităţi mari, în pofida prezenţei anticorpilor neutralizanţi la titruri înalte.

Calea de transmitere este aerogenă prin picăturile rezultante din secreţiile respiratorii ale bolnavilor.

Rubeola congenitală este transmisă transplacentar.

Receptivitatea este universală.

IMUNITATE

Majoritatea persoanelor prezintă imunitate pe viaţă după un atac de rubeolă şi a fost demonstrată persistenţa anticorpilor specifică la14 ani după vaccinare. Totuşi, în pofida prezenţei imunităţii specifice, poate apărea **reinfecţia** cu virusul rubeolic.

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, producându-se creşterii semnificative ale titrurilor de anticorpi protectori. Ocazional, la mulți ani după atacul de rubeolă, pacienții reinfectați prezintă simptome indicatoare de viremie, ca erupția şi artrita.

Reinfecțiile se produc în proporție de 10 ori mai mare la cei vaccinați, față de cei imunizați natural. Barajul imunologic realizat prin vaccinarea sistematică nu reduce răspândirea rubeolei în populație.

PATOGENIE

Rubeola apare în urma pătrunderii virusului pe cale nazofaringiană, cu ataşarea la/şi invadarea epiteliului respirator, diseminarea în ganglionii limfatici regionali, urmată de **viremia primară**, la fel ca în rujeolă. Multiplicarea virală locală şi în sistemul reticulo-histiocitar este urmată de **viremia secundară.** Virusul rubeolic este detectat în leucocitele bolnavului cu o săptămână înaintea debutului bolii. Erupția (rash) similar rujeolei apare pe măsura dezvoltării imunității, concomitent cu dispariția virusului din sânge, ceea ce sugerează medierea imunologică a rash-ului.

TABLOU CLINIC

Vârsta este determinanta majoră a **severității** rubeolei.

Rubeola postnatală este o boală inofensivă în general, copiii prezentând forme mai uşoare decât adulții.

În contrast fetus-ul prezintă un risc înalt de dezvoltare a rubeolei severe, cu sechele definitive, dacă a fost infectat transplacentar, în timpul rubeolei materne, contractate în perioada inițială a gravidității.

2.2.1. RUBEOLA POSTNATALĂ

Incubația variază de la 12 la 23 zile, cu o medie de 18 zile. Majoritatea infecțiilor sunt subclinice.

Perioada prodromală

Dintre bolnavii simptomatici, copiii nu prezintă perioada prodromală. Adulții pot prezenta stare generală modificată, febră şi anorexie, mai multe zile.

Perioada eruptivă este marcată de semnele clinice majore: adenopatiile şi erupția.

Adenopatiile persistă mai multe săptămâni şi includ ganglionii retroauriculari, retrocervicali şi lanțurile suboccipitale, asociate ocazional cu splenomegalie. Deoarece nu sunt specifice rubeolei, vor fi diferențiate de cele care apar în rujeolă şi toxoplasmă.

Erupția (exantemul) începe pe față şi progresează în sens cranio-caudal.

Exantemul este maculo- papulos, dar nu confluent, poate prezenta descuamație în convalescență şi în multe cazuri poate lipsi. Febra dacă există dispare după prima zi a erupției.

Enantemul constă din apariția leziunilor peteşiale FORSCHEIMER, pe palatul moale, dar nu sunt patognomonice ca semnul KOPLIK pentru rujeolă.

Uneori rash-ul este însoțit de coriză uşoară şi conjunctivită, iar durata sa totală este în medie de 3-5 zile.

Complicații

Complicațiile, în contrast cu rujeola sunt neobişnuite, iar suprainfecția bacteriană este rară.

Artrita sau artralgia apar la 30% din femeile cu rubeolă, mult mai rare la copii şi la bărbați. Artrita apare la degete, pumni, genunchi concomitent cu erupția sau imediat posteruptiv,cu durata retrocedării lente până la o lună de zile. Rar, se citează dezvoltarea unei artrite cronice.

Patogenia artritei nu este complet elucidată. A fost raportată frecvent o cantitate crescută de complexe imune circulante, izolarea virusului rubeolic din lichidul articular la bolnavii cu artrită rubeolică acută şi recurentă, ca şi din celulele mononucleare ale sângelui periferic de la pacienții cu artrită cronică.

Manifestările hemoragice apar la aproximatix 1/3000 cazuri de rubeolă, mai frecvent la copii. Ele sunt secundare trombocitopeniei şi leziunilor vasculare, fiind probabil mediate imunologic.

Trombocitopenia uşoară rămâne nedetectată în rubeola aparent "necomplicată".

Purpura trombocitopenică poate fi singura manifestare clinică a rubeolei la copil.

Trombocitopenia poate dura săptămâni sau luni, cu prognostic grav, dacă sângerarea se produce în arii vitale: creier, rinichi sau ochi.

Encefalita este extrem de rară, iar în context epidemic apare cu o frecvență de 1/5000 cazuri, majoritatea la adulți, fiind asociată cu o mortalitate de 20-50%.

Hepatita uşoară a fost descrisă ca o complicație neobişnuită a rubeolei.

2.2.2. RUBEOLA CONGENITALĂ

Rubeola care survine la începutul sarcinii este o boală extrem de gravă, ducând la moartea fătului, naştere prematură şi multiple defecte congenitale. **(Tabel 2.2)**

Incidența este variabilă, în funcție de receptivitate, circulația virusului şi vaccinarea antirubeolică sistematică. Epidemia din 1964 în SUA s-a soldat cu 30.000 sugari malformați, ulterior raportându-se între 39 şi 10 cazuri anual.

Extinderea efectelor infecției rubeolice asupra fătului este cu atât mai mare cu cât atacul este mai precoce în evoluția sarcinii, riscul de malformații fiind de 40-60% în primele 2 luni ale gestației, soldate cu defecte congenitale multiple sau/şi avort, spontan. În luna a treia de viața fetală, în 30-35% dintre cazuri apare un defect singular, ca surditatea sau maladia congenitală de cord.

Luna a patra aduce un risc de 10% al unui singur defect congenital, dar surditatea poate apărea pâna la a 20-a săptămână de gestație.

Encefalopatia progresivă asemănătoare PESS, apare în rubeola congenitală. Sugarii cu rubeolă congenitală prezintă titruri înalte de anticorpi neutralizanți persistenți pentru ani de zile, dar imunitatea mediată celulară este deficitară, iar reinfecția rubeolică poate apărea.

Mecanismele patologice propuse pentru explicarea manifestărilor rubeolei congenitale includ infecția persistentă, care duce la oprirea mitozelor celulare, ceea ce duce la inhibarea creşterii celulare şi la întârzierea creşterii organice.

TABEL 2.2 Rubeola congenitală - manifestări tranzitorii (T), permanente (P) şi în dezvoltare (D) [COOPER, 1975] (I)

Comune		Rare sau Neobişnuite	
Greutate mica la naştere	(T)	Icter	(T)
Purpura trombocitopenică	(T)	"Anomalii" dermatoglifice	(P)
Hepatosplenomegalia	(T)	Glaucom	(P)
Leziuni osoase	(T)	Cornee opacifiată	(T)
Fontanela anterioară largă	(T)	Miopie severă	(P,D)
Meningoencefalita	(T)	Anomalii miocardice	(P)
Surditate	(P,D)	Hepatită	(T)
TABEL 2.2 Rubeola congenitală - manifestări tranzitorii (T), permanente (P) şi în dezvoltare (D) [COOPER, 1975] (II)			
Comune		**Rare sau Neobişnuite**	
Cataractă (şi microftalmie)	(P)	Limfodenopatie generalizată	(T)
Retinopatie	(P)	Anemie hemolitică	(T)
Ductus arterial patent	(P)	Pneumonie rubeolică	(T)
Stenoza pulmonară	(P,D)	Diabet zaharat	(P,D)
Retardare mentală	(P,D)	Dezordini tiroidiene	(D,P)
Tulburări comportamentale	(P,D)	Status convulsivant	(D)
Dezordini centrale de limbaj	(P,D)	Pubertate precoce	(D)
Criptorhidism	(P)	Maladie degenerativă cerebrală	(D)
Hernie inghinală	(P)		
Diplegie spastică	(P)		
Microcefalie	(P)		

Cele mai frecvente manifestări sunt:

- surditatea
- cataracta sau glaucomul
- maladia congenitală de cord
- retardarea mentală

Sindromul rubeolic congenital nu este o boală statică, multe defecte apărând pe parcursul dezvoltării copilului.

Deasemenea, infecția duce la angiopatie cu vasculită placentară şi fetală, care compromite creşterea, iar necroza tisulară, fără inflamație sau leziuni fibroase, duce la leziuni celulare.

Fibroplaştii infectați secretă un factor inhibitor al creşterii, iar în celule se constată o frecvență crescută a rupturilor cromosomiale.

Anomaliile limfocitare predispun la autoimunitate specifică de organ.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

Datele epidemiologice se bazează pe noțiunea de epidemie, contact infectant şi receptivitate la boală.

Diagnosticul clinic este dificil, boala fiind ușoară şi cu semne nespecifice. Adenopatiile pretează la diagnostic deferențial larg, dacă nu sunt asociate cu erupția.

Diagnosticul de laborator

• leucograma revelează leucopenia şi limfocitele atipice, uneori plasmocite (1-2%);

• izolarea virusului rubeolic din exudatul faringian, urină şi alte secreții - este o metodă tehnică cu durată lungă, costisitoare, fiind rezervată mai ales diagnosticului rubeolei congenitale, prin izolarea virusului din lichidul amniotic

• diagnosticul serologic se utilizează frecvent

Reacția HAI (hematoglutinoinhiharea) cu titrul minim 1/8 - 1/16 a fost înlocuită de metode mai simple, fidele şi de sensibilitate similară: reacția imunoenzimatică (ELISA), latex - aglutinarea pasivă şi hemoliza radială pentru demonstrarea anticorpilor IgM sau IgG.

• IgG specifice într-o probă de ser evidențiază imunitateala rubeolă

• IgM specifice într-o probă de ser sau creşterea de 4 ori în dinamică, a titrului în două specimene de ser atestă infecția rubeolică acută, ca şi reinfecția

• diagnosticul serologic al rubeolei congenitale în perioada neonatală trebuie pus pe specimene de ser, atât de la sugar, cât si de la mamă. Pentru sugar sunt necesare mai multe determinări:

- titrul anticorpilor în scădere semnifică anticorpi transmişi pasiv transplacentar
- pe când titrul în creştere este demonstrativ pentru infecția rubeolică

Diagnosticul precoce al rubeolei congenitale se face prin biopsie placentară la 12 săptămâni, prin demonstrarea antigenului rubeolic cu anticorpi monoclonali, cordocenteză şi detecția ARN prin hibridizarea in situ.

Din a 22-a săptămână a gestației se pot depista IgM specifice în sângele fetal.

Diagnosticul diferențial. Boala poate fi confundată cu alte boli infecțioase ca: scarlatina, rujeola uşoară, mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza, roseola, erythema infectiosum şi infecții enterovirale (ECHO9).

TRATAMENT

Deoarece rubeola postnatală este o boală uşoară, în majoritatea cazurilor nu este indicat nici un tratament.

Nu există tratament specific dar la bolnavii febrili şi cu artrită (sau artralgie) este indicat tratamentul simptomatic.

PROFILAXIE

Vaccinul antirubeolic. Rațiunea utilizării vaccinului antirubeolic este prevenirea rubeolei congenitale prin controlul rubeolei postnatale. Declinul cazurilor de rubeolă în raport cu era prevaccinală este de 98%. Vaccinul antirubeolic aprobat în SUA este tulpina PLOTKIN - RA 27/3, mai imunogenică şi cu mai puține reacții adverse decât cele precedente; HPV 77 DE 5 şi CENDEHILL. Vaccinul viu atenuat este cultivat în celule diploide umane.

Strategii de vaccinare:

• vaccinarea selectivă a fetelor la pubertate (10-14 ani) asigură protecția viitoarelor mame;

• vaccinarea gravidelor după naştere, după testare antenatală;

• vaccinarea femeilor în perioada fertilă - 100%;

• vaccinarea de rutină la grupa de vârstă 9-15 luni.

Riscul sindromului rubeolic congenital de la virusul vaccinal este practic neglijabil.

Efectele adverse cunoscute includ: la 5-10% dintre recipienţi febră redusă şi rash, ca şi artralgii ± artrită (40% dintre femeile adulte). Extrem de rar se citează apariţia purpurei trombocitopenice.

Contraindicaţii

Sarcina şi statusul imunocompromis.

Profilaxia cu imunoglobuline (I.G.) este restrânsă la femei gravide, susceptibile, expuse la rubeolă, care refuză avortul. Imunoglobulinele suprimă simptomele, dar nu previn în mod necesar viremia.

2.3. VARICELA ŞI HERPESUL ZOSTER

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIŢIE

Virusul varicelozosterian (V.V.Z.), virus ADN din familia Herpetoviridae produce două boli clinic distincte: varicela şi herpesul zoster (zona).**Varicela** ("vărsatul de vânt") este în mod obişnuit cea mai benignă din bolile infecţioase eruptive ale copilului, reprezentând infecţia primară cu VVZ, care rezultă din expunerea indivizilor susceptibili la virus. Boala ubicuitară, extrem de contagioasă, care se caracterizează printr-o erupţie veziculoasă generalizată, cu alură centripetă, nerespectând nici pielea păroasă a capului, nici palmele şi nici mucoasele. Veziculele apar în mai multe pesee, evoluează spre uscare, la cruste, care lasă după desprindere o uşoară pigmentaţie, fără cicatrici, dacă nu s-au suprainfectat. Ansamblul acestor fenomene cuplate cu modestia sau absenţa semnelor generale determină diagnosticul clinic.

Recurenţa infecţiei apare ca o afecţiune localizată cunoscută sub denumirea de **herpes zoster (zona)**, predominant la vârstnici

ETIOLOGIE

V.V.Z.face parte din familia **HERPESVIRIDAE** cu ADN central şi anvelopă, având dimensiunile aproximative de 150-200 nm.

Virusul poate fi cultivat pe o varietate de sisteme de culturi celulare umane şi de origine simiană. La aproximativ 8-10 ore după infecţie, imunofluorescenţa specifică virală poate fi detectată în celule.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA sunt anunţate anual 300.000-500.000 cazuri de varicelă, dar se estimează 3 milioane cazuri, iar pentru herpes zoster sunt raportate 1.5 milioane vizite medicale.

Evoluţia varicelei este diferită în funcţie de starea imunităţii organismului şi de vârstă, mortalitatea anuală în SUA se ridică la 100 decese, la copii normali este sub 2 la 100.000 cazuri, iar

la adulți riscul creşte de 15 ori mai mult. La imunocompromişi, în special cu leucemie apar complicații viscerale în proporție de 30-50% din cazuri, care pot fi fatale la 15% din ei.

Varicela este o boală a copilăriei, deoarece 90% din cazuri apar la copii sub 3 ani vârstă şi numai 10% din indivizii peste vârsta de 15 ani rămân susceptibili la infecția cu VVZ. În SUA seroprevalența este de 50-75% la copii şi 85-95% la adulți.

Distribuția este sezonieră şi incidența maximă este toamna şi iarna.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu varicelă sau herpes zoster.

Bolnavii sunt infecțioşi cu aproximatitiv 48 ore înainte de formarea veziculelor şi 4-5 zile după apariția ultimelor cruste. Indicele de contagiozitate este de 80-95% din contacții receptivi.

Virusul devine latent după infecția primară şi se localizează în ganglionii spinali dorsali unde determină apariția satelitozei, a infiltrației limfocitare în rădăcinile nervoase şi degenerescența celulelor ganglionare, în care apar incluzii intranucleare. Nu se cunoaşte mecanismul latenței VVZ.

Calea de transmitere a infecției se realizează prin contact direct cu leziunile cutanate, aerosoli infectați şi obiecte proaspăt contaminate cu lichid vezicular, cu mențiunea că atât infecția primară cât şi reactivarea sunt infectante.

Herpesul zoster afectează 10% din populația de toate vârstele, dar în principal vârstinicii. Reactivarea este dependentă de balanța între virus şi organismul-gazdă. Incidența maximă variază între 5 şi 10 cazuri la 1.000 indivizi, în a VI-a decadă a vieții. Se constată că 4% din bolnavi vor prezenta un al doilea episod de herpes zoster.

PATOGENIE

Pătrunderea VVZ în organism se produce în tractul respirator, urmată de localizarea replicării virale într-un loc nedefinit, care duce la însămânțarea S.R.E. şi în final la **viremie primară**, **secundară** şi **localizare cutanată**. La o parte din bolnavi virusul migrează retrograd la terminațiile distale ale nervilor senzitivi, pentru a ajunge la rădăcinile ganglionilor dorsali, unde rămâne latent. Reactivarea virusului duce la transportul prin nervii senzitivi, producând zosterul. **Leziunile histopatologice** sunt identice în ambele boli. Veziculele cuprind corium-ul şi dermis-ul, iar celulele epiteliale prezintă leziuni degenerative caracterizate prin balonizare, cu formare de celule gigante, multinucleate şi incluzii eozinofilice intranucleare. Uneori apar necroze şi hemoragii în partea superioară a dermului. Fluidul veziculelor se tulbură prin apariția polinuclearelor neutrofile, a celulelor degenerative şi a fibrinei.

2.3.1. VARICELA

TABLOU CLINIC

Incubația varicelei este de 13-17 zile (medie 10-22 zile).

Perioada de invazie (preeruptivă) dureroasă 1-2 zile cu semne generale uşoare ca: indispoziție, inapetență, astenie, cefalee, febră 38°C. De obicei această perioadă trece neobservată. Rareori înaintea apariției erupției apare un rash de tip scarlatiniform morbiliform sau hemoragic.

Perioada de erupție durează 7-10 zile. Erupția de varicelă interesează întreg tegumentul, inclusiv pielea capului, precum şi mucoasele. Răspândirea ei este localizată mai mult pe cap şi trunchi, dând aspectul centripet al erupției.

Elementele eruptive sunt separate între ele de piele sănătoasă; ele apar la început sub formă de **maculă**, care dispare la presiune, evoluând în câteva ore către stadiul de **papulă** sau direct către stadiul de **veziculă.** Forma lor este rotundă sau ovală, având dimensiuni, care variază de la o gămălie de ac, la cea a unui bob de mazăre.

Vezicula, elementul caracteristic al erupției conține la început un lichid clar, incolor, cu aspect de **"picătură de rouă"**. Veziculele sunt superficiale şi înconjurate de o zonă îngustă eritematoasă. În câteva ore până la o zi, lichidul clar din interiorul veziculei se tulbură prin aflux de leucocite, iar centrul se deprimă, cu ombilicare. În a 3-a sau a 4-a zi, o parte din lichid se resoarbe, iar vezicula se transformă în crustă. Uneori, elementele eruptive trec direct în stadiul de **crustă.**

După o săptămână de la apariția erupției, crustele încep să se elimine lăsând în urma lor o cicatrice fină, **pigmentată.**

Stadiul de cruste poate dura 10-20 de zile.

Dacă elementele eruptive s-au suprainfectat cu germeni piogeni, iar procesul a trecut de stratul epidermic în derm, cicatricea devine **indelebilă**.

Erupția de varicelă este caracteristică prin **polimorfismul** ei, adică pe acelaşi segment de piele şi în acelaşi timp se găsesc elemente eruptive de vârstă diferită şi aspect diferit (macule, papule, vezicule, cruste), deoarece apar în 3-5 puseuri eruptive, la 1-2 zile interval, iar evoluția elementelor din fiecare puseu în parte este diferită. Erupția de varicelă interesează şi mucoasele (enantem): bucală, conjunctivală, genitală, veziculele trec rapid în stadiul de ulcerație, producând eroziuni superficiale cu simptome, care depind de localizare: fotofobie, lăcrimare, dureri la deglutiție, jenă la micțiune etc.

Febra însoțeşte fiecare puseu eruptiv, de obicei 38°C. În general erupția se însoțeşte de puține alte simptome şi starea generală este numai moderat afectată, îndeosebi la copii. Erupția este însoțită de prurit.

Evoluția varicelei este de obicei uşoară, spre vindecare. Probleme dificile pun numai unele forme clinice şi complicațiile. Vindecarea este urmată de imunitate durabilă.

Varicela clasică evoluează cu un rash vezicular caracteristic, vezicule care apar în valuri succesive, astfel încât leziuni de vârste diferite sunt prezente laolaltă. Erupția este centripetă, domină pe trunchi şi cap, iar enantemul este reprezentat de ulcere superficiale, gălbui, circulare, cu areolă inflamatorie.

Varicela la imunocompromişi, în special cu leucemie, evoluează cu erupție extrem de bogată, frecvent cu o bază hemoragică, iar durata bolii de 3 ori mai prelungită în raport cu copiii normali.

Complicații

Complicațiile cele mai frecvente sunt **infecțiile becteriene secundare**, cu microorganisme Gram pozitive, care la neutropenici evoluează sistemic.

Peumonia variceloasă este citată ca o complicație "amenințătoare pentru viață" la adulți şi imunocompromişi, cu o frecvență de 1 la 400 cazuri, la 3-5 zile de la debutul bolii, fiind asociată cu tahipnee, tuse, dispnee şi febră. Examenul radiologic evidențiază pneumonie interstițială şi nodulară. Această complicație severă poate fi urmată de calcificări pulmonare permanente.

Radiografii seriate au demonstrat anomalii la 16% din adulți, deşi numai 1/4 dintre ei prezentau tuse, restul fiind asimptomatici.

La organismele imuno-incompetente se produce implicarea progresivă a organelor viscerale: pulmon, ficat şi SNC.

Bolnavii cu boli maligne limfoproliferative, tumori şi recipienți de transplante medulare, dezvoltă în proporție de 20% pneumonie în prima săptămână de la debutul infecției, cu o mortalitate de 15-18% din cazuri. Riscul maxim al implicatiei viscerale este la pacienții cu limfoproliferare malignă, care primesc chimioterapie continuă. La recipienții de transplant medular incidența varicelei în primul an post-transplantare este de 30%.

În literatura medicală este menționată apariția rară a varicelei hemoragice fulminante, laringitei acute, esofagitei, hepatitei, miocarditei, pericarditei şi artritei prin citopatogenitate virală directă.

Complicațiile mediate imun, cu incidență rară sunt: anemia hemolitică, leucopenia, trombocitopenia şi eritemul multiform.

Conjunctivita este urmarea apariției veziculelor pe pleoape, conjunctive şi limbus, care se pustulizează şi se ulcerează, iar la 4% din bolnavi apar manifestări corneene şi conjunctivale.

Se citează apariția **keratitei superficiale** punctate, interstițiale şi disciforme, ca şi a uveitei la mai multe luni. după erupție, alături de aspectele dendritice.

Canaliculita este consecința inflamației cu obstruarea lumenului, din care rezultă epiphora, conjunctivita cronică şi îngroşarea marginii nazale a pleoapei. Glandele lacrimale sunt afectate de infecții clinic inaparente.

Complicații nervoase. Patogenia encefalitei, mielitei transverse şi paraliziilor de nervi cranieni, care apar tipic la rezolvarea leziunilor cutanate, implică medierea imună. Dar izolarea VVZ sau a constituentelor virale din țesuturile SNC lezate, sugerează mecanismul acțiunii directe.

Meningita cu VVZ evoluează cu semnele clasice: cefalee, febră medie, redoarea cefei şi fotofobie, afectând copiii şi adulții tineri. Examenul LCR evidențiază 50-100 leucocite/mmc, predominant limfocite uneori foarte precoce apar neutrofile, rar peste 90%. Puncția lombară repetată la 12-24 ore demonstrează virajul cu predominența limfocitelor. Glicorahia este peste 40mg/dL, proteinorahia peste 200 mg/dL, iar serologia dublă efectuată în boala acută şi în convalescență tranşează diagnosticul, odată cu creşterea titrului anticorpilor de 4 ori, în dinamică.

Ataxia cerebrală se estimează la 1/4000 cazuri la copii sub vârsta de 15 ani, cu debut la maximum 21 de zile de la apariția erupției, mai frecvent la 7 zile. Semnele clinice obiective sunt: ataxia, vărsăturile, alterările limbajului, febra, vertijul şi tremor-ul. Evoluează benign la copii, cu rezoluție în 2-4 săptămâni.

Encefalita poate evolua ca o formă de boală "amenințătoare pentru viață" la adulți, cu o frecvență de 0.1-0.2% din cazuri. Se caracterizează prin depresiunea conştienței, cefalee progresivă, vărsături, febră şi frecvent convulsii.

Durata minimă a afecțiunii este de 2 săptămâni, iar o parte a bolnavilor suferă o deteriorare progresivă neurologică, cu mers fatal. Mortalitatea poate atinge 5-20% dintre cazuri, iar sechelele apar la 15% dintre supraviețuitori.

Sindromul REYE debutează în declinul varicelei cu vărsături, iritabilitate şi scăderea progresivă a nivelului conştienței, cu asocierea edemului cerebral progresiv. Encefalopatia este asociată cu niveluri înalte ale amoniemiei, diateză hemoragică, hiperglicemie şi niveluri ridicate ale transaminazelor.

Asocierea recentă a sindromului cu **aspirina,** administrată ca antipiretic, contraindică utilizarea ei în varicelă.

Varicela congenitală extrem de rară, apare în urma infecției materne în primele luni de sarcină şi este urmată ocazional de apariția la sugari a hipoplaziei membrelor, atrofiei musculare, retardului cerebral şi psihomotor, ca şi anomaliilor oculare.

Varicela perinatală este asociată cu o rată înaltă a mortalității, când boala maternă se dezvoltă cu 5 zile antepartum sau la 48 ore postpartum, în mare parte este consecința lipsei anticorpilor transmişi transplacentar la nou născut şi imaturității sistemului imun. În aceste circumstanțe mortalitatea atinge 30%, iar nou născutul prezintă o boală progresivă, care cuprinde viscerele, în special pulmonii. Dacă mama contactează boala cu mai mult de 5 zile înaintea naşterii, varicela la nou născut evoluează obişnuit uşor, deoarece afecțiunea este modificată de anticorpii materni transmişi transplacentar.

2.3.2. HERPES ZOSTER (ZONA)

Izolarea VVZ în 1953 ca şi existența alterărilor similare în culturile de țesuturi din prelevările de la bolnavii cu varicelă şi herpes zoster au determinat acceptarea universală a unității agentului etiologic. Efectele citopatice specifice determină apariția incluziilor intranucleare eozinofilice şi a celulelor gigante multinucleate.

Prezentare clinică tipică constă din durere radiculară, urmată la 48-72 ore de rash eritematos, care evoluează la vezicule cu lichid, acoperind 1-3 dermatoame adiacente. Erupția veziculoasă este frecvent unilaterală, cu distribuție dermatomală toracică sau lombară. Veziculele conflueză adesea sub formă de bule. La subiecții normali erupția durează 3-5 zile, cu durata totală a bolii de 10-15 zile, dar revenirea la normal a pielii va dura 1 lună.

Ocazional apar diseminări largi, cutanate sau viscerale, pulmonare şi hepatice.

Localizările rare sunt pe ramura oftalmică a nervului trigemen (perechea V), la 10% din bolnavi, care duce la apariția unui **herpes zoster ophtalmicus,** a ramurii maxilare sau mandibulare a trigemenului, tradusă prin leziuni intraorale pe palat, fosa tonsilară, planşeul bucal şi limba.

Rar apare o **conjunctivită foliculară** cu o adenopatie regională. Manifestări oculare variate inclus apariția veziculelor pe pleoape, conjunctive, iridociclita, glaucomul secundar, oftalmoplegia, neuroretinita, nevrita optică şi ocluzia vasculară retinală.

Cercetarea corneei revelează hiposensibilitatea corneană, **keratită** subepitelială punctată, aspecte dendritice, keratită disciformă şi segmentară, ca şi vascularizaţia corneană. Afectarea corneei poate surveni după vindecarea erupţiei şi poate fi prelungită.

Piederea vederii poate rezulta din afectarea stromală periferic şi central.

Caracteristica histopatologică a infecţiei oculare în herpes zoster este o infiltraţie cronică nongranulomatoasă în jurul nervilor ciliari posteriori şi a vaselor. Vasculita ocluzivă poate duce la necroza irisului şi corpului ciliar, ca şi la hemoragia camerei anterioare. Perivasculita şi vasculita vaselor retinei pot duce la retinopatie hemoragică.

S-au descris incluzii virale în retinopatia necrozantă din zona oftalmică. Nevrita optică poate apărea secundar periarteritei. VVZ este cel puţin una dintre cauzele sindromului necrozei retiniene acute.

Sindromul RAMSAY HUNT apare rar în urma afectării ganglionului geniculat al nervului senzitiv intermediarul lui WRISBERG (perechea VII bis), cu dureri şi vezicule în meatul auditiv extern şi pe membrana timpanului, piederea gustului în 2/3 anterioare ale limbii şi paralizie facială ipsilaterală. Manifestările asociate sunt nevrita acută şi nevralgia postherpetică tardivă, cu o frecvenţă de 25-50% dintre bolnavii peste 50 ani vârstă, cu o durată de peste 1 lună. Uneori apar şi tulburări vestibulare.

Nevrita se manifestă cu durere radiculară şi paralizie segmentară motorie, urmate de sindrom dureros postherpetic.

Encefalita cu VVZ este rară, dar trebuie considerată la bolnavii prezentând cefalee şi status mental alterat, cu posibile semne cerebeloase, în timpul a 1-12 săptămâni după debutul zosterului localizat. Afectarea meningiană asimptomatică este frecventă şi se manifestă prin modificări ale LCR cu pleiocitoză şi niveluri ridicate ale proteinorahiei.

Paralizii motorii apar prin afectarea celulelor coarnelor anterioare, asemănător poliomielitei. De asemenea se citează mielita transversă şi miozita.

O manifestare rară este **angeita granulomatoasă,** care cuprinde artera carotidă internă, fiind o complicaţie tardivă, cu evoluţie progresivă şi mortalitate înaltă.

Zosterul diseminat sau zona varicelifirmă (herpes zoster varisellosus) se manifestă cu leziuni asemănătoare varicelei, în afara ariei de zona.

Zoster sine herpete este o afecţiune rară, fără rash veziculos, dar cu dureri nevralgice, al cărei diagnostic este susţinut de probele serologice efectuate în dinamică.

Herpesul zoster la imunocompromişi. Asistăm frecvent la ora actuală, la dezvoltarea zonei la pacienţii care au pierdut apărarea imunitară normală.

- hemopatii tratate cu chimioterapie şi corticoterapie generală;
- nefropatii;
- transplante de organe;
- SIDA.

Riscul major al acestor cazuri este extensia virozei la ansamblul tegumentelor, ducând la apariţia zonei generalizate, uneori cu aspect necrotic-hemoragic, dacă există în plus tulburări ale crazei sanguine.

Afecțiunea evoluează cu formarea de leziuni 2 săptămâni şi vindecarea dureaza 3-4 săptămâni. Bolnavii cu boli maligne limfoproliferative prezintă risc de diseminare viscerală: pulmonară, hepatică şi meningoencefalitică, dar afecțiunea este rar fatală.

Herpesul zoster în SIDA este mult mai frecvent comparativ cu grupele de control de aceiaşi vârstă. Reactivarea infecției cu VVZ este atât de frecventă, încât acest virus a fost propus ca **marker de prognostic al progresiunii bolii** şi este inclus în infecțiile oportuniste din definiția OMS a cazului de SIDA, alături de candidoza orofaringiană, herpesul simplex diseminat progresiv şi meningita criptococozică.

O entitate nouă este **herpesul zoster cronic,** care apare în special la bolnavii cu SIDA, prezentând leziuni noi, fără vindecarea leziunilor preexistente, aspect care coincide cu apariția de **VVZ rezistent la acyclovir.**

DIAGNOSTIC

Datele epidemiologice se bazează pe noțiunea de epidemie de varicelă, contact infectant cu un bolnav cu varicelă sau herpes zoster şi receptivitatea la boală.

Diagnosticul pozitiv în infecția cu VVZ se impune prin aspectul **clinic** al erupției veziculoase.

În cazurile dificil de diagnosticat se apelează şi la **diagnosticul de laborator**, utilizând diagnosticul citologic cu colorația TZANCK, imunofluorescența (IF) directă şi indirectă, pentru determinarea antigenului viral din lichidul veziculelor cutanate, coroborate cu diagnosticul serologic: RFG, hemaglutinarea-imunaderența, anticorpii fluorescenți la antigenul de membrană (FAMA) sau ELISA. Culturile din lichidul vezicular pentru VVZ sunt dificil de efectuat, dar imunofluorescența este o metodă rapidă, cu rezultate în câteva ore.

Diagnosticul etiologic al leziunilor oftalmologice se stabileşte prin cercetarea secrețiilor conjunctivale, ca şi prin prelevări corneene, cuplate cu probe serologice.

Cultivarea VVZ în scop de cercetare ştiințifică se face pe culturi de pulmon embrionar uman, iar ca metodă rapidă de confirmare a diagnosticului se utilizează demonstrarea directă a particulelor virale în fluidul vezicular, la microscopul electronic. O metodă de diagnostic preconizată în viitor este aplicarea tehnicii hibridizării in situ, care detectează sau amplifică acizii nucleici virali, în materialul biopsic sau necroptic.

Diagnosticul diferențial al varicelei se face prin excluderea unor afecțiuni ca: impetigo cu streptococ betahemolitic de grup A, sindrom Stevens-Johnson, înțepături produse de insecte, eczema herpeticum, infecția diseminată cu virus herpes simplex, infecția enterovirală cu virus coxsackie, ultimele 3 afecțiuni pretând şi la diferențierea de herpes zoster.

TRATAMENT

În varicela obişnuită nu există nici un tratament specific. Trebuie evitate leziunile de grataj, susceptibile să lase cicatrici indelebile. Pentru aceasta trebuie tăiate zilnic unghiile, se efectuează pudrajul cu talc al tegumentelor, se administrează antihistaminice şi se poate efectua baie călduță cu tamponament de uscare, cu condiția să nu producă ruperea veziculelor.

Sunt inutile administrările de gammaglobuline, antibiotice local şi general, ca şi corticoterapia locală, care favorizează ulceratia leziunilor.

Subiecții sub corticoterapie, sau în perioada până la 2 luni după corticoterapie pe termen lung vor fi tratați cu hidrocortizon pe perioada varicelei.

Chimioterapia antivirală de elecție este constituită de acyclovir (zovirax, virolex) - un analog guanozin - nucleozid. Acycloir-ul acționează prin inhibiția sintezei virusurilor ADN, este fosforilat de timidin - kinaza specifică pentru herpes, în monofosfat şi în această formă inhibă polimeraza ADN virală. Nu este activ în celulele neinfectate, ceea ce îi conferă o toxicitate minimă.

Varicela la "grupele de risc" (subiecți imunoincompetenți) poate justifica tratamentul de la debut cu acyclovir i.v., care este eficace în doze de 500 mg/m^2 sau 10-12 mg/kg i.v. la fiecare 8 ore, în perfuzie cu durata de o oră, pentru 5-7-10-14 zile.

Tratamentul etiotrop al herpesului zoster se bazează pe administrarea de acyclovir oral în doze de 200-400-800 mg x 5/zi, după diverşi autori, cu durata de 5-7-10-14 zile.

În cazurile de rezistență la acyclovir se utilizează foscarnet 40 mg/kg i.v., prin pompă de infuzie, la fiecare 8 ore cu durata de 2-4 săptămâni.

La toți pacienții trebuie luate în considerație efectele adverse la acyclovir, care includ tulburările gastro-intestinale şi cefaleea, rareori tulburări nervoase: confuzie, tremor, delir, convulsii şi comă. Utilizarea i.v., poate produce afectare renală, iar bolnavii trebuie bine hidratați şi monitorizați cu clearance-ul la creatinină. Deoarece drogul este eliminat renal se recomandă ajustarea dozelor la bolnavii cu insuficiență renală.

În cazul leziunilor care nu răspund la tratament trebuie executate culturi pentru rezistența la acyclovir.

În herpesul zoster diseminat sau în zona oftalmică se utilizează doze mari de acyclovir oral; 800 mg p.o. la 4 ore sau 15 mg/kg i.v. la 8 ore.

Un tratament alternativ la imunocompromişi este **vidarabina** (vira-A), un analog purinnucleozid (adenozinarabinozid), în doze de 10-15 mg/kg/zi i.v. în perfuzie continuă de 12-24 ore, în soluții cu maximum de concentrație 450 mg/L, pentru 5-7-10 zile. Efectul favorabil se înregistrează în scăderea duratei formării leziunilor de la 5.6 la 3.8 zile, iar frecvența complicațiilor viscerale scade de la 8 din 13, la 1 din 8 bolnavi.

La bolnavii cu SIDA se impune terapia pe viață cu acyclovir în cazul recăderilor cu mare frecvență şi extrem de apropiate.

Chimioprofilaxia se poate face cu doze de 200 mg x 4/zi , iar la copii sub 3 ani cu doze de 100 mg x 5/zi.

Corticoterapia. Keratita stromală se tratează frecvent cu corticosteroizi, care reduc răspândirea inflamației şi distrugerea corneană rezultantă, deşi unii autori au sugerat că utilizarea steroizilor singuri are efect deteriorant asupra keratitei.

În SIDA, corticoterapia nu este recomandată din cauza posibilelor efecte adverse pe funcția imună şi activării sarcomului KAPOSI.

Pneumonia cu VVZ necesită terapie intensivă, oxigenoterapie la apariția cianozei, iar cazurile severe cu dispnee intensă, hipoxie şi pCO2 cu valori joase se tratează cu ventilație mecanică, corticosteroizii fiind contraindicați.

Administrarea hormonilor corticosteroizi în herpesul zoster pentru reducerea nevritei acute şi a frecvenței nevralgiei post herpetice este controversată.

Tratamentul antialgic al herpesului zoster include antialgicele majore, iar radioterapia antiinflamatorie la nivelul rădăcinilor rahidiene posterioare, ca şi corticoterapia generală în doză de 0,5 mg/kg/zi sunt discutabile.

Tratamentul local are un rol minim şi utilizează tamponamentul cu soluție apoasă de nitrat de argint 1% sau cu soluție alcoolizată de eozină 2%, urmat de acoperirea cu comprese sterile. Sunt contraindicate pomezile, care antrenează riscul macerației.

Vitaminoterapia din grupul B (B1, B6), are un rol de susținere generală.

Durerile postzosteriene beneficiază de antialgice curente, neuroleptice (largactil, nozinan), infiltrații cu novocaină, ganglioplegice (penthonium, uneori tegretol).

În cazuri excepționale, cu eşecul tratamentului medical şi implicarea psihică gravă, cu tendință la suicid se discută intervenția neurochirurgicală. Rezultatele sunt aleatorii şi recidivele sunt posibile.

Interferonul alfa (IFN α) este eficient în reducerea riscului diseminării viscerale a varicelei la imunocompromişi, dar se preferă tratamentul alternativ cu vidarabină şi acyclovir, eventual asociat cu imunoglobuline antizoster.

PROFILAXIE

Imunoglobulinele antivaricela/zoster (VZIG) şi plasma imună din seruri umane hiperimune (ZIP) sunt utile în prevenirea şi/sau ameliorarea varicelei simptomatice la indivizii cu risc crescut.

Se utilizează la:

- gravide cu infecții precoce în cursul sarcinii sau mame seronegative expuse la infecția cu VVZ;

- nou născuti;

a) dacă infecția maternă apare cu 5 zile înainte sau la 2-7 zile postpartum;

b) dacă infecția mamei apare exact înaintea naşterii se administrează profilactic acyclovir;

c) infecția neonatală beneficiază de monoterapie cu acyclovir i.v. sau oral (Oxford - British Paediatric Association, 1989);

- recipienții de transplante, deoarece 7-16% din recipienții renali şi cardiaci prezintă infecții cu VVZ patogene pentru SNC. VZIG se administrează la 72 ore de la contact, iar la apariția simptomelor se administrează acyclovir.

Imunizarea pasivă cu imunoglobuline varicelozosteriene scade incidența pneumoniei şi encefalitei, iar mortalitatea scade de la 5-7% la 0.5% la imunocompromişi, la care se administrează 1 fiolă/15 kg în primele 72 ore de la contactul cu infecția cu VVZ. Doza uzuală este de 0.06 ml/kg i.m.

Vaccinul licențiat în Japonia este experimentat în SUA sub controlul efectuat de Bureau of Biologics. Tulpina OKA obținută de TAKAHASHI a determinat apariția anticorpilor la

imunocompromişi, în proporție de 89-100% dintre vaccinați, pe 1000 bolnavi, iar la imunocompetenți la 94-100%. Este de remarcat că herpesul zoster nu apare frecvent la recipienții de vaccin.

2.4. INFECȚII STREPTOCOCICE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drãgan

DEFINIȚIE

Infecțiile streptococice reprezintã un capitol important al patogeniei umane, fiind foarte frecvente, cuprind o mare parte a populației.

Streptococii sunt coci grampozitivi dispuşi în lanțuri, imobili, nesporulați, aerobi şi facultativ anaerobi.

Ei determinã o multitudine de tablouri clinice: angine, scarlatinã, infecții cutanate, supurații cu diverse localizãri, toxiinfecții alimentare, septicemii, endocardite, infecții urinare.

Existã numeroase specii şi tipuri de streptococi patogeni pentru om. O specie de streptococ poate produce mai multe boli.

ETIOLOGIE

Streptococii patogeni pentru om fac parte din genul **Streptococcus**, familia **Streptococcaceae.** Specia tip reprezentativã este **Streptococcus pyogenes**.

Clasificarea streptococilor se poate face în funcție de caracterele microbiologice sau în funcție de tabloul clinic pe care îl determinã.

Clasificarea în funcție de **capacitatea de lizã asupra hematiilor** din mediile de culturã cu agar-sânge:

- β hemolizã – caracterizatã de lizã completã în jurul coloniei;
- α hemolizã – caracterizatã prin lizã parțialã, de aspect verzui, în jurul coloniei;
- γ hemolizã – caracterizatã prin lipsa totalã a hemolizei în jurul coloniei.

Lancefield a clasificat streptococii β hemolitici în grupe pe baza antigenelor polizaharidice specifice. Grupele au fost notate A – H şi K – T. Majoritatea streptococilor patogeni pentru om aparțin grupei A.

Clasificarea clinicã a streptococilor:

1. **Streptococi din grupa A**. Ei colonizeazã de obicei faringele şi determinã faringitã, anginã, scarlatinã, piodermitã, infecții ale plãgilor, septicemii, reumatism articular acut, glomerulonefritã acutã. Cel mai frecvent este implicat S. pyogenes.

2. **Streptococi din grupa B**. Ei colonizeazã tractul urogenital, gastrointestinal şi faringele. Determinã septicemie perinatalã, meningita nou-nãscutului, endocardita bacterianã subacutã, infecții ale tractului urinar, septicemii la adult. Specia reprezentativã este S. agalactiae.

3. Streptococii din grupele C şi G colonizeazã de obicei faringele şi determinã faringite, iar la imunodeprimați, produc meningitã, endocarditã, abcese, glomerulonefritã acutã.

4. Streptococii din grupa D se împart în două categorii:

a) enterococi (specia reprezentativă este S. faecalis) sunt prezenți în flora normală a intestinului. Pot determina septicemii nosocomiale, infecții urinare la cei cu afecțiuni renovezicale cronice, endocardite.

b) nonenterococi (specia reprezentativă este S. bovis) determină endocardite la bolnavii cu cancer de colon.

5. Streptococii α hemolitici, denumiți şi streptococi viridans (S. salivarius, S. sanguis şi S. mutans) determină endocardite şi carii dentare (produc substanța mucoidă din placa dentară). Ei colonizează faringele şi sunt prezenți în salivă.

6. Streptococii microaerofili sunt Peptostreptococii, ei produc γ hemoliză şi colonizează mucoasa bucală, intestinală şi vaginul. Ei pot produce abcese cerebrale, pulmonare şi hepatice, gangrena sinergică (împreună cu stafilococul auriu), fasceite necrotice, abcese peritonsilare.

Structura streptococilor β hemolitici grupa A

Celula bacteriană este formată din capsulă, perete celular, membrana citoplasmatică, citoplasmă şi nucleu.

Capsula conține acid hialuronic cu rol în virulență şi neantigenic.

Peretele celular este format din proteina M, polizaharide şi peptidoglican.

Proteina M este cel mai important factor de virulență şi determină rezistența streptococului la fagocitoză. În funcție de proteina M streptococii din grupul A sunt împărțiți în 80 de tipuri. Față de proteina M apare imunitate specifică de tip. Proteina M mai posedă un determinant nespecific, comun, denumit MAP, care determină reacțiile imunologice încrucişate cu țesuturile gazdei.

Polizaharidul peretelui celular (substanța C) este un antigen puternic şi determină apariția de anticorpi mai târziu, mai ales în cazul bolilor poststreptococice. Aceşti anticorpi pot fi evidențiați prin reacții de precipitare, aglutinare şi RIA.

Peptidoglicanul determină leziuni cardiotoxice, este antigenic şi pirogen.

Membrana citoplasmatică este formată din structuri proteice şi glicoproteice care împreună cu componentele peretelui celular, determină reacții încrucişate cu structurile celulelor umane (sarcolema celulelor miocardice, valvele cardiace, membrana bazală glomerulară). Aceste reacții încrucişate stau la baza patogeniei bolilor poststreptococice.

Citoplasma conține proteine, enzime şi o endostreptolizină.

Nucleul conține materialul genetic al bacteriei (ADN, ARN, nucleoproteine).

Componentele extracelulare sunt reprezentate de enzimele şi toxinele secretate de streptococi.

Enzimele streptococice sunt:

- **Streptolizina O (SLO)** determină hemoliza β, este identică tutror grupurilor, este toxică (cardiotoxică şi leucotoxică), anticorpii specifici (ASLO) sunt utili pentru diagnostic.

- **Streptolizina S (SLS)** este hemolitică şi toxică (efect letal în 24 – 48 de ore) şi nu este antigenică.

- **Hialuronidaza** – antigenică, determină anticorpi neprotectori, dar utili pentru diagnostic. Are rol în răspândirea şi virulența streptococilor.

- **Streptochinaza** – este antigenicã, activeazã sistemul fibrinolitic. Este utilizatã în tratamentul trombozelor acute.

- **Streptodornaza (DNA – aza)** – este antigenicã, anticorpii sunt utilizați pentru diagnostic. Ea scindeazã dezoxiriboproteinele din exudate şi este utilizatã ca fibrinolitic.

- **Proteinaza** – este antigenicã, fãrã rol patogenic important.

Toxinele streptococice sunt toxinele eritrogene A, B şi C secretate de streptococi din grupul A (tulpinile lizogene). Ele determinã manifestãrile toxice din scarlatinã. Sunt antigenice şi determinã anticorpi protectori.

EPIDEMIOLOGIE

Streptococii sunt rãspândiți pe tot globul. Piodermitele şi infecțiile cutanate sunt mai frecvente în zonele tropicale, iar anginele şi amigdalitele în zonele temperate şi reci.

Incidența maximã a infecțiilor streptococice este la vârstele 5 – 15 ani.

Infecțiile streptococice sunt endemoepidemice.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavi sau purtãtori asimptomatici (incidența purtãtorilor de streptococ β hemolitic în populație poate atinge 30 – 60% în colectivitãțile de copii). **Transmiterea** se face direct (picãturile Pflügge) sau indirect prin: aer contaminat, obiecte contaminate (rufãrie, batiste, prosoape, mâini, seringi, pense, bisturie). Transmiterea digestivã prin alimente determinã epidemii de anginã şi scarlatinã cu caracter exploziv sau toxiinfecții alimentare. Streptococii din grupul B se pot transmite intrapartum de la femeile purtãtoare de S. agalactiae în canalul vaginal la nou nãscut.

Receptivitatea este generalã.

PATOGENIE

Patogenia infecțiilor cu streptococ β hemolitic grupa A este complexã, fiind determinatã de multitudinea şi varietatea caracterelor patogenice ale acestora.

Caracterele de patogenitate ale streptococilor sunt reprezentate de toxine şi enzime, precum şi de capsula bacterianã.

Streptococii care produc toxina eritrogenã pot determina apariția scarlatinei.

Producerea unor cantitãți mari de hialuronidazã favorizeazã apariția septicemiilor.

Imunitatea şi **receptivitaea** fațã de toxinele, enzimele şi antigenele streptococice modificã şi uneori complicã tabloul clinic.

Imunitatea antitoxicã fațã de toxina eritrogenã se obține pasiv, transplacentar de la mamã sau dupã trecerea prin boalã(scarlatinã) sau prin imunizare pasivã cu anatoxinã scarlatinoasã (care este variabilã şi insuficientã).

Imunitatea antibacterianã fațã de fracțiunea M se obține prin infecții repetate, cu vârsta. Anticorpii antiMAP apar şi cresc dupã o infecție acutã şi pot fi evidențiați prin reacția de aglutinare cu latex.

Anticorpii ASLO încep sã creascã în a doua sãptãmânã de boalã şi ating titrul maxim în sãptãmîna a treia şi a patra . Menținerea unui titru peste 200 unitãți/ml ridicã suspiciunea de reumatism poliarticular acut sau glomerulonefritã acutã. Titrarea anticorpilor fațã de celelalate enzime streptococice (streptodornazã, hialuronidazã) ajutã la stabilirea diagnosticului.

Titrul anticorpilor este crescut la bolnavi şi este scãzut la purtãtorii sãnãtoşi de streptococ β hemolitic grupa A.

În infecțiile streptococice poate sã aparã o stare de hipersensibilitate, exprimatã prin apariția de autoanticorpi, mecanism ce stã la baza sindroamelor poststreptococice.

În concluzie, acelaşi streptococ β hemolitic grupa A care dispune de toate caracterele de patogenitate şi virulență poate declanşa, în funcție de rãspunsul organismului gazdã, urmãtoarele boli:

a) scarlatinã, anginã, otitã, septicemie la persoanele fãrã imunitate antitoxicã şi antibacterianã;

b) anginã, otitã, septicemie, la persoanele cu imunitate antitoxicã, dar fãrã imunitate antibacterianã;

c) purtãtor de streptococ β hemolitic grupa A la persoanele cu imunitate antitoxicã şi antibacterianã (niciodatã scarlatinã);

d) reumatism articular acur, glomerulonefritã acutã, erizipel, eritem nodos la persoanele sensibilizate la unele antigene streptococice.

Poarta de intrare în infecțiile streptococice poate fi tegumentul, nasofaringele sau tractul digestiv. Boala poate avea aspect local sau se poate generaliza (septicemie), sau este de la început generalã (scarlatinã).

Propagarea streptococilor β hemolitici grupa A se poate face local (din aproape în aproape pe tegument şi mucoase), regional (la ganglionii limfatici) sau pe cale sanguinã.

TABLOU CLINIC

Angina streptococicã reprezintã cea mai frecventã manifestare.

Incubația este de 2 – 4 zile. Debutul este în general brusc şi se caracterizeazã prin odinofagie importantã, rãguşealã, cefalee, curbaturã, febrã, anorexie, greațã, vãrsãturi, dureri abdominale. Faringele este intens eritematos ("roşu ca flacãra"), edemețiat, țesutul limfoid este hipertrofiat, amigdalele sunt eritematoase cu exudat galben-gri, punctat sau confluent. Este însoțitã de adenopatie laterocervicalã. La copiii mici, simptomele sunt rinoree, febrã scãzutã şi tulburãri digestive, frecvent, semene de otitã medie. Evoluția este autolimitatã în 3 – 4 zile.

Se poate complica cu: sinuzitã, otitã medie, mastoiditã, adenitã cervicalã supuratã, abces periamigdalian, bacteriemie, meningitã purulentã, şoc toxicoseptic determinat de SLA (asemãnãtor TSS. Stafilococic): şoc, detresã respiratorie, hipocalcemie, trombocitopenie, insuficiențã renalã, descoamarea pielii, deces în 6 – 10% din cazuri. Poate fi urmatã de complicații nesupurative: reumatism articular acut şi glomerulonefritã acutã.

Scarlatina (vezi şi scarlatina).

Pneumonia streptococicã este mult mai rarã astãzi. Apare ca o complicație a gripei, rujeolei, varicelei, tusei convulsive. Clinic se manifestã prin stare generalã alteratã, febrã, curbaturã, dispnee, tuse, dureri toracice, hemoptizii. Se poate complica cu empiem pleural, mediastinitã, pericarditã purulentã.

Infecțiile streptococice ale pielii

1. Piodermite (impetigo streptococic) sunt infecții secundare ale arsurilor şi plãgilor. Incidența lor este mare vara şi în zonele calde (tropice). Copiii cu infecții tegumentare devin

purtãtori faringieni de streptococ fãrã a face faringite. Titrul ASLO este de obicei scãzut (SLO este inactivatã de cãtre lipidele din piele). Clinic, la debut, apar papule care ulterior se transformă în vezicule, unice sau multiple, cresc în dimensiuni, ulterior capătă în 5 – 6 zile o crustã. Se vindecă greu lãsând o zonã depigmentatã. Se asociază cu limfadenitã satelitã.

2. Ectima este o formã severă ulcerativă a infecțiilor streptococice tegumentare. Ulcerele sunt localizate la nivelul gleznei şi fața anterioarã a gambelor, au dimensiuni de 0,5 – 3 cm diametru, sunt purulente, formează cruste gãlbui, în jur existã o zonã eritematoasã. Formele severe se manifestã prin celulitã şi limfadenitã.

3. Erizipelul este o infecție acutã a tegumentului şi țesutului cutanat determinatã de streptococul β hemolitic grupa A şi caracterizatã clinic prin-un placrd de dermitã cu tendință excesivă şi însoțitã de fenomene generale. Incidența maximã a bolii este toamna şi vara şi apare mai ales la bãtrâni. Contagiozitatea este mai scãzutã decât a infecțiilor respiratorii. Poarta de intrare o reprezintã soluțiile de continuitate ale pielii şi mucoaselor: micoze interdigitale, ulcere varicoase, rinite. Sursa de infecție este reprezentatã de bolnavii cu infecții respiratorii acute sau purtãtorii asimptomatici. Boala nu lasã imunitate. Existã o predispoziție la recidive.

Incubația bolii este de 1 – 3 zile. **Debutul** este brusc, cu febrã, frisoane, adenitã satelitã. Ulterior apare placardul erizipelatos unic, cu tendință la extindere rapidã, cu caracter inflamator, tumefiat, cu margin reliefate (burelet) de culoare roşie închisã sau cianoticã la cardiaci, senzație de tensiune dureroasã. Uneori, apar flictene cu formare de cruste melicerice. Formele grave evolueazã spre necrozã şi gangrenã. Țesutul subcutanat este intens edemațiat. Evoluția este centrifugã, vindecarea începe de la centru. Semnele locale sunt însoțite de semne generale, febrã, tahicardie, anorexie, vãrsãturi, agitație. Netratat evolueazã 8 – 12 zile, uneori sãptãmâni.

Erizipelul poate fi localizat la nivelul feței, al membrelor inferioare (cel mai frecvent), periombilical la nou-nãscut, perianal postpartum.

Are caracter recidivant, fiind favorizat de deficiențe de apãrare antiinfecțioasã (diabet, alcoolism, cirozã) sau de leziuni tegumentare cronice (ulcer varicos, micoze interdigitale şi unghiale, edeme cronice.

Complicațiile care pot apare sunt locale: necrozare, gangrenã, abcedare, formare de flegmoane, sau generale: septicemie, glomerulonefritã difuzã, reumatism articular acut.

Infecțiile cu streptococi din grupul B sunt:

- infecțiile perinatale (corioamniotitã, avortul septic, febra puerperalã),

- infecțiile neonatale: pneumonii de aspirație la nou nãscuții sub 10 zile şi meningite la cei peste 10 zile.

- infecții urinare,

- gangrenele diabeticilor, care sunt favorizate de tulburãrile de vascularizație perifericã ,

- endocarditã, septicemie,

- meningitã(vezi şi meningite acute),

- peritonitã,

- septicemie terminalã la neoplazici.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice, clinice** şi **de laborator.**

Diagnosticul de laborator se bazează pe evidenţierea streptococilor în produsele patologice respective : exudat nazal, exudat faringian, pustule, cruste melicerice, spută, LCR, sânge etc. Cultura se face pe medii cu geloză – sânge sau geloză- sânge cu cristal violet pe care se evidenţiază tipul de hemoliză. Testul cu bacitracină diferenţiază streptococii din grupa A de ceilalţi streptococi (care uneori pot produce β hemoliză.

Identificarea se face prin metode serologice: de precipitare (contra- imunelectroforeză), aglutinarea rapidă, latexaglutinare.

Titrarea anticorpilor ASLO ajută la diagnosticul infecţiilor recente sau al complicaţiilor. Se pot titra anticorpii antiDNA-ază B, antihialuronidază, antiMAP etc.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial al anginei streptococice se face cu anginele virale (vezi şi angine acute), cu alte angine bacteriene (Paul Vincent, difterică, gonococică etc.).

Erizipelul trebuie diferenţiat de: eritemul solar, degerături, herpes zoster infectat, stafilococie malignă a feţei, erizipeloidul Rosenbach, eritem nodos.

PROGNOSTIC

Prognosticul infecţiilor streptococice este in general favorabil. În ultimul timp, se observă declinul severităţii acestor infecţii, dar nu şi frecvenţa lor. De aceea rămâne o problemă importantă profilaxia sindroamelor poststreptococice care au prognostic mai sever.

Prognosticul este rezervat pentru septicemiile şi endocarditele cu streptococ viridans şi enterococ, precum şi pentru infecţiile neonatale cu streptococi din grupul B.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic de elecţie este **Penicilina**. Până acum, nu s-a semnalat rezistenţă la penicilină a streptococilor β hemolitici grup A. În cazul alergiei la penicilină se utilizează **Eritromicina**.

Infecţiile uşoare sau medii sunt tratate cu antibiotice timp de 10 zile, în ultima zi se administrează o doză de penicilină depozit (**Moldamin**).

Infecţiile determinate de alţi streptococi (enterococ, streptococ viridans) sunt tratate conform antibiogramei.

Tratamentul antibiotic este obligatoriu pentru prevenirea complicaţiilor supurative şi nesupurative, profilaxia extinderii în colectivităţi sau familie, împiedicarea apariţiei şocului toxic, diminuarea simptomelor.

Tratamentul local: în angină se face cu antiseptice faringiene (**Fenosept**), gargară cu ceai de muşeţel. În erizipel şi alte infecţii tegumentare se spală cu apă şi săpun, dezinfectanţi.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică se face prin tratarea cu antibiotice a tuturor cazurilor cel puţin 10 zile. Persoanele cu antecedente de boli postreptococice vor face tratament cu **Moldamin** (odată pe lună) timp de câţiva ani.

Se face profilaxia în masă cu Penicilină numai în colectivităţi mici, restrânse.

Se încearcă realizarea unor vaccinuri, dar studiile efectuate arată că nu au eficienţa scontată.

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală şi colectivă, educarea populației.

2.5. SCARLATINA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Scarlatina rezultă din infecția cu o tulpină de streptococ beta-hemolitic grupa A care elaborează exotoxină pirogenică (toxină eritrogenică), fiind caracterizată clinic prin apariția enantemului şi exantemului scarlatinos în context febril, asociate uneori cu complicații grave.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al scarlatinei aparține genului **streptococcus pyogenes** (streptococ de grup A LANCEFIELD) coc Gram pozitiv, non-motil, neformator de spori, catalaso-negativ. În culturi pe plăci cu agar-sânge produce zone de hemoliză completă (beta). Microorganismul este acoperit de o capsulă din acid hialuronic, care este un factor accesoriu de virulență, întârziind fagocitoza de către leucocitele polimorfonucleare şi macrofagele gazdei. Peretele celular are o structură complexă conținând multe substanțe antigenice. Carbohidratul specific de grup este un dimer al ramnozei şi N-acetilglucozaminei. Antigenul major de virulență este proteina M, care determină diviziunea streptococilor de grup A în 80 serotipuri .

Imunitatea se bazează pe dezvoltarea anticorpilor opsonici îndreptați împotriva activițății antifagocitice a proteinei M. Imunitatea este specifică de tip şi durabilă probabil indefinit.

Exatoxina pirogenică streptococică (EPS), anterior cunoscută ca toxină eritrogenică (DICK) este responsabilă pentru erupția (rash) din scarlatină. Producția toxinei este indusă prin lisogenie cu un bacteriofag temperat. Există 3 toxine distincte serologic (A-C), ale căror efecte pot fi neutralizate de anticorpi. Hemolizinele (streptolozina O şi S) au efect asupra eritrocitelor. Dozarea anticorpilor ASLO este extrem de utilă ca indicator al infecțiilor streptococice recente. Anticorpii elaborați față de cinci din produsele extracelulare sunt utilizați în **serodiagnosticul** infecției streptococice: ASLO, anti-DNaza B, antihialuronidaza, anti-NADaza (nicotinamida/adenina/dinucleotidaza) şi antistreptokinaza.

La pacienții netratați cu antibiotice eficace, apar anticorpii specifici de tip, între 4 şi 8 săptămâni după infecție.

EPIDEMIOLOGIE

Boala apare primar la copiii de 5-15 ani vârstă, cu un vârf de incidență în primii ani de şcoală şi în anotimpul rece.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnav sau purtătorul sănătos de germen (15-20% dintre şcolari).

Calea de transmitere este aerogenă, prin contact direct, mai ales via picături de saliva sau secreții nazale infectante. Aglomerația favorizează răspândirea inter-persoane a germenului.

PATOGENIE

După inhalare sau ingestie, streptococii se ataşează la celulele epiteliale respiratorii prin fibrilii de suprafaţă şi acidul lipoteichoic al peretelui celular.

Fibrilii conţin epitopi antifagocitari ai proteinelor M specifice de tip, care împreună cu acidul hialuronic capsular rezistă fagocitozei. Streptolozinele facilitează răspândirea infecției prin interferența cu tromboza locală şi formarea puroiului (DNaza), ca şi digestia crescută a țesutului conjunctiv (hialuronidaza, proteaza).

Exotoxinele pirogenice serologic distincte (A-C) produc erupția la gazdele neimunizate. Producerea erupției este dependentă în parte de reacția de hipersensibilizare a gazdei şi păleşte prin sinteza antitoxinelor specifice de către gazdă. Aceste toxine produc şi pirogenicitate, ca şi citotoxicitate, măresc efectele endotoxinei şi au fost asociate cu sindromul şocului toxic.

TABLOU CLINIC

Incubaţia variază de la 1 la 7 zile, cu o medie de 3 zile.

Debutul este acut şi se caracterizează prin: febră 39°-40°C; vărsături; cefalee; stare toxică; frisoane; faringită (enantem) ± dureri abdominale.

Perioada de erupție (rash) survine la 12-48 ore de la debut, cu rash tipic. Febra urcă abrupt la 39°6-40°C, a doua zi, iar la bolnavii netratați revine la normal în 5-7 zile, pe când la cei cu penicilinoterapie, temperatura este normală în 12-24 ore după începerea tratamentului.

Enantemul este constituit de: **amigdalele** congestionate, edematoase, care pot fi acoperite cu exudat alb-gri; **faringele** inflamat, eventual acoperit cu o membrană în cazurile severe. **Limba** este roşie şi edemațiată, inițial acoperită cu un depozit alb, prin care sunt proiectate papilele edemațiate (limba saburală), apoi depozitul se descuamează şi persistă limba roşie cu papile proeminente (limba zmeurie). Palatul şi uvula sunt edemațiate, roşii şi acoperite cu peteşii.

Exantemul (erupţia) este roşu, difuz, punctat sau fin papulos, dispărând la presiune, aspru la palpare. Inițial apare în axile, inghinal şi pe gât în 24 ore este generalizat. Fruntea şi obrajii apar congestionate, cu paloare circumorală (mască de scarlatină).

În general leziunile punctate nu apar pe față, palme şi plante. Rash-ul este mai intens în axile şi la plicile de flexiune, unde apar linii cu peteşii, prin fragilitate capilară (semnul PASTIA-GROZOVICI). Testul RUMPEL-LEEDS de fragilitate capilară este pozitiv.

În cazuri severe apar leziuni veziculoase mici (miliary sudamina) pe abdomen, mâini şi picioare.

Descuamaţia începe pe faţă, cu aspect furfuraceu, la sfârşitul primei săptămâni, trece pe trunchi şi în final pe mâini şi picioare. Durata şi extinderea descuamației variază cu intensitatea eruptiei şi se poate prelungi la 6 săptămâni.

Scarlatina poate urma infecției plăgilor **(scarlatina chirurgicală),** arsurilor, infecțiilor streptococice cutanate sau sepsis-ului puerperal (postpartum). În aceste cazuri lipsesc manifestările faringiene şi amigdaliene.

Injecția intradermică de antitoxină specifică, neutralizează toxina şi păleşte rash-ul (reacția SCHULTZ-CHARLTON) nu se mai utilizează in prezent.

Susceptibilitatea la scarlatină poate fi testată prin administrarea toxinei eritrogene intracutanat, ceea ce duce la eritem local (test DICK pozitiv). Nu apare nici o reacție la persoanele imune la toxină. Nu se mai utilizează în prezent.

Formele clinice severe pot fi asociate cu diseminarea locală sau hematogenă a streptococului (scarlatina septică) sau cu toxemie profundă (scarlatina toxică) şi se caracterizează prin febră înaltă, şi toxicitate sistemică marcată.

În evoluție apar artrita, icterul şi foarte rar hidropsul vezicular. În era antibioticelor aceste forme severe de boală sunt rare.

COMPLICAȚII

a) prin **mecanism toxic** - apar în prima săptămână, consecința acțiunii directe a eritrotoxinei: artrită, nefrită, miocardită, hepatită, suprarenalită "encefalită" (= encefalopatie toxică, cu convulsii şi comă);

b) prin **mecanism septic** - apar prin multiplicarea şi invazia bacteriană:

1. de vecinătate: otită, oto-mastoidită, adenită, periadenită, adenoflegmon, meningită;

2. la distanță (prin bacteriemie): artrite septice, glomerulonefrită în focar bronhopneumonie, pericardită, peritonită, meningită purulentă, abces cerebral, septicemie;

c) prin **mecanism imuno-alergic** - apar la 2-3 săptămâni de la debutul bolii: RAA±cardită reumatismală, glomerulo-nefrită difuză acută, eritemul nodos.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv

Date epidemiologice includ noțiunea de epidemie, contact infectant cu un bolnav sau purtător sănătos de streptococ piogen şi receptivitatea la boală.

Diagnosticul clinic se bazează pe prezența semnelor clinice majore: febră, enantem şi exantem tipice.

Diagnosticul de laborator:

- leucograma evidențiază leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie moderată;

- culturile din exudatul nazofaringian pe agar-sânge pun în evidență streptococul piogen beta hemolitic de grup A, asociate cu teste rapide de detecție antigenică;

- răspunsul imunologic poate fi măsurat prin titrul ASLO, care creşte peste 166 unități TODD, în primele 3-6 săptămâni după infecție;

- creşterea VHS şi a proteinei C reactive; - examenul de urină evidențiază modificările specifice complicațiilor renale;

Diagnosticul diferențial implică eliminarea exantemelor virale, a erupțiilor medicamentoase, a sindromului şocului toxic stafilococic şi a bolii KAWASAKI. Exantemele virale luate în discuție includ rujeola, rubeola, mononucleoza infecțioasă, exantemele enterovirale, roseola.

Scarlatina severă trebuie diferențiată de sindromul şocului toxic - like streptococic, asociat cu toxine pirogenice, care prezintă stare toxică, febră, şoc, fasciită necrotizantă, pneumonie, rash (eritem difuz sau local, maculopapulos, peteşial, descuamație) şi disfuncție multiorganică (rinichi, plămân, SNC).

Infecția cu Arcanobaterium Haemolyticum produce tonsilită, faringită şi rash scarlatiniform la adolescenții şi adulții tineri.

Arsurile solare severe pot fi pot fi confundate cu scarlatina.

TRATAMENT

- izolare obligatorie în spital 7 zile, cu repaus la pat;
- regim alimentar hidro-lacto-zaharat în perioada febrilă, urmat de regim normal;
- antibioticoterapia cu penicilină (de elecție) 10 zile - prin injecții intramusculare cu penicilina G 0.6-1.6 M.U.I/zi, la 6-8 sau 12 ore, timp de 6 zile, urmate de benzatin penicilină (Moldamin) 0.6 M.U I/ la copii sub 25 kg sau 1.2 MU.i la copii mai mari şi adulți.

Se repetă moldaminul la 14 şi 21 zile de la debutul terapiei.

Penicilina G poate fi înlocuită, în afebrilitate, cu penicilina V: la copil 100.000 u.i/kg /zi sau 3-4 M.U.I la adult, la 4-6 ore.

La bolnavii alergici la penicilină se utilizează tratamentul alternativ cu eritromicină 40 mg/kg/24h la copii, sau 2g/zi la adulți, clindamicina 30mg/kg/24h sau cefadroxil monohidrat 15 mg/kg/24h la copii.

Formele hipertoxice beneficiază de asocierea corticoterapiei cu penicilinoterapia intravenoasă şi terapie intensivă.

Dispensarizarea foştilor bolnavi este obligatorie timp de 3 săptămâni, pentru depistarea complicațiilor tardive, în special prevenirea RAA - cu control clinic, TA, examen de urină, VSH, ASLO, exudat faringian.

PROFILAXIE

Contacții de scarlatină vor fi tratați cu penicilină orală G sau V (400.000/u/doză)x4/zi, timp de 10 zile. Alternativ, se poate administra 600.000 u de benzatinpenicilină, în combinație cu 600.000 u de procainpenicilină apoasă, într-o singură injecție intramusculară, cu utilitate în epidemiile instituționale.

Eradicarea stării de purtător poate fi asigurată de tratamentul cu un antibiotic nonpenicilinic: cefalosporine, eritromicină sau clindamicină, sau cu amoxicilină/clavulanat sau o combinație de penicilină + rifampicină.

2.6. INFECȚII STAFILOCOCICE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Dr÷gan

DEFINIȚIE

Infecțiile stafilococice sunt determinate de coci gram pozitivi, aerobi, imobili, nesporulați. Ele reprezintă o parte importantă din patologia infecțioasă umană, deținând locul I în infecțiile grave

cutanate, ale țesuturilor conjunctive şi suprainfecții ale leziunilor traumatice şi locul II în etiologia infecțiilor nosocomiale (dupã E. coli).

Stafilococii au o mare capacitate de adaptare la antibiotice, motiv pentru care apar tulpini rezistente, ceea ce necesitã utilizarea chimioterapicelor mai noi sau de rezervã.

ETIOLOGIE

Stafilococii fac parte din genul **Staphylococcus**, familia **Micrococcaceae** alãturi de genul **Micrococcus** şi **Planococcus**.

Din punct de vedere microbiologic stafilococii sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi, sferici, imobili, nesporulați, gram pozitivi, cu dimensiuni cuprinse între 0,8 – 1 μ, catalazo pozitivi.

Pe frotiu apar aşezați în "ciorchine" (datoritã planurilor de diviziune succesivã care sunt perpendiculare), în perechi sau în lanțuri scurte.

Coloniile de stafilococ, pe medii solide, sunt rotunde, opace, albe, citrine sau aurii, iar pe mediul agar-sânge se evidențiazã caracterul hemolizant.

Stafilococul auriu produce coagulazã (care se evidențiazã pe mediu cu plasmã citratã de iepure) spre deosebire de celelalte douã specii: **S. epidermidis** şi **S. saprophyticcus**, care sunt coagulazo-negativi, denumiți de aceea stafilococi coagulazo negativi (SCN).

Între cele trei specii existã mai multe diferențe biochimice şi de culturã evidențiate în **Tabelul 2.3.**

TABEL 2.3 Teste de diferențiere a stafilococilor (dupã Mandell G.L., 1995)

Test	S.aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
Coagulazã	+	-	-
Fermentarea manitei	+	-	+
Rezistența la novobiocinã	-	-	+
anaerobiozã	+	+	-
hemolizã	+	-	-

Caracterele de patogenitate ale stafilococilor

Peretele celular reprezintã o componentã importantã a bacteriei având rol în rezistența în mediu, în rezistența la acțiunea antibacterianã a macroorganismului şi determinã apariția anticorpilor specifici antistafilococici.

Structura peretelui bacterian este complexã, în trei straturi şi cuprinde : acizi teichoici, peptidoglican şi un strat extern proteic.

Capsula bacterianã. O altã componentã importantã a structurii bacteriei este capsula care este de naturã polizaharidicã şi are rol antifagocitar. Este un factor de virulențã deoarece conferã capacitate de colonizare a mucoaselor şi țesuturilor conjunctive.

Unele tulpini de S. epidermidis secretã o substanțã polizaharidicã denumitã **"glicocalix"** cu rol de capsulã care are capacitatea de a adera la biomateriale precum şi la materialele plastice (cateter, proteze valvulare).

Elementele importante ale bacteriei cu rol decisiv în patogenie îl reprezintã enzimele stafilococice, prezentate în **Tabelul 2.4**

TABEL 2.4 Eezimele stafilococice şi implicarea lor în patogenia bolii	
Enzimã	Rol
1. catalazã	Blocarea lizei bacteriene de cãtre PMN prin radicalii liberi de oxigen
2. coagulaza (extracelularã sau legatã de celulã)	Determinã polimerizarea fibrinei; rol important în apariția microtrombilor septici
3. hialuronidaza	Cu rol de difuziune în țesuturi şi determinã apariția microtrombilor septici
4. β- lactamaza	Mediatã plasmidic – rol în rezistența la β- lactamine
5. ureaza	Caracteristicã S. saprophyticus determinã formarea de amoniac cu alcalinizarea urinei şi favorizarea litiazei renale
6. stafilochinazã, lipazã, fosfatazã	Rol în metabolismul celular

Virusul gripal secretã proteaze tripsine-like care cresc activitatea proteoliticã a enzimelor stafilococice şi au astfel un rol important in patogenia pneumoniilor bacteriei postgripale.

S. epidermidis sintetizeazã o hemaglutininã care favorizeazã aderența bacteriei în asociere cu peptidoglicanul.

S. saprophyticus secretã şi el o hemaglutininã cu rol in aderența la uroteliu, precum şi o ureazã cu rol de invazie a mucoasei vezicii urinare.

Toxinele stafilococice. Un rol important în determinarea virulenței bacteriene au şi toxinele stafilococice care sunt asemãnãtoare mai mult toxinelor germenilor gram negativi. Genele corespunzãtoare acestor toxine se pot situa fie pe cromozomi fie pe plasmide.

Câteva din toxinele stafilococice sunt amintite în **Tabelul 2.5**

TABEL 2.5. TOXINELE STAFILOCOCICE	
Toxine	Rol
Hemolizinele α, β, γ, δ	Determinã lizã eritrocitarã şi lizã trombocitarã α- dermonecroticã; δ - inhibã absorbția apei la nivelul ileonului; rol în patogenia toxinfecției alimentare stafilococice
Lucocidina	Determinã liza granulocitelor prin apariția unor pori la nivelul membranei celulare
Toxinele epidermolitice (exfoliative) A şi B	Rol în patogenia S.S.S.S.; determinã apariția de anticorpi protectori şi neutralizanți
Toxina sindromului şocului toxic (TSST-1)	Sau enterotoxina F, rol central în patogenia TSS
Enterotoxinele A, B, C, D, E	Termostabile, rol în patogenia toxinfecțiilor alimentare stafilococice
Superantigenele	Ansamblu proteic format din TSST-1, enterotoxine, toxina exfoliativã

TSST-1determinã activarea citokinelor, limfokinelor, precum şi a altor mediatori serici ai inflamației, jucând un rol primordial în patogenia şocului toxic stafilococic. Enterotoxinele B şi C determinã apariția unui sindrom TSS-like la animalele de experiență, explicând astfel de ce tulpini de stafilococ TSST-1 negative pot determina TSS.

Ansamblul proteic ce formeazã superantigenele acționeazã pe anumite subtipuri de limfocite T şi determinã eliberarea de citokine cu efecte sistemice majore: febrã, hipotensiune, leziuni tegumentare, şoc, MSOF. SCN nu sintetizeazã proteine specifice sau toxine cu rol în patogenia infecțiilor stafilococice.

Tiparea stafilococilor. Se face cu ajutorul bacteriofagilor şi este utilã pentru stabilirea filiației tulpinilor în scop epidemiologic. Lizotipurile sunt notate de la I la V. Cel mai frecvent implicate în infecțiile nosoconiale sunt lizotipurile I şi III. Tulpinile enterotoxigene fac parte din grupurile fagice II şi IV, iar cele din grupul II determinã mai frecvent infecții cutanate la copii.

Rezistența la antibiotice a stafilococilor apare prin trei mecanisme importante:

1. secretarea de penicilinaze
2. rezistențã intrinsecã
3. toleranța la peniciclinã.

Mecanismul principal de rezistențã este sinteza unei proteine cu afinitate scãzutã pentru inelul β-lactamic: PBP 2a (penicillin binding protein 2a). Studiile au evidențiat prezența rezistenței la penicilinã, dar şi la meticilinã, atât în cazul S. auriu, cât şi în cazul SCN.

Rezistența la meticilinã este un indicator predictor al rezistenței şi la alte grupe de chimioterapice, în afara β-lactaminelor. Unele studii au arãtat cã SCN meticilino- rezistenți sunt de asemenea rezistenți la gentamicinã (60%), la trimetoprim (50%), eritromicinã (75%) clindamicinã (60%), tetraciclinã (35%) şi la cloramfenicol (23%).

Vancomicina este antibioticul care şi-a menținut activitatea pe stafilococi, fiind indicația de elecție în cazul tulpinilor meticilino-rezistente; CMI este 4 – 8 μg / ml. Ea are însã o acțiune mai puțin rapid bactericidã decât gentamicina sau rifampicina şi nu poate fi administrat decât intravenos lent.

Teicoplanina, o glicopeptidã de generație nouã are unele avantaje fațã de vancomicinã, dar a fost utilizatã mai des şi a determinat apariția de tulpini rezistente mai ales de S. epidermidis.

Rifampicina este foarte activã pe mai mult de 90% din tulpinile de SCN.

Folosirea rifampicinei în scop profilactic la pacienți supuşi intervențiilor chirurgicale pe cord a dus la apariția de tulpini rezistente în proporție ridicatã (75%) din flora tegumentarã dupã o singurã dozã odatã.

În ceea ce priveşte **fluorochinolonele** acestea în momentul începerii utilizãrii lor erau foarte active, dar rezistența a apãrut rapid chiar şi la noile chinolone (chirafloxacina).

O nouã clasã de antibiotice, **glicilciclinele**, înrudite biochimic cu tetraciclinele s-au dovedit active in vitro pe tulpinile de stafilococ rezistente la tetraciclinã.

În general SCN sunt mai rezistente la antibiotice decât S. auriu şi reprezintã un rezervor de plasmide de rezistențã pentru acesta.

Studiile epidemiologice efectuate au arãtat cã existã purtãtori asimptomatici de stafilococi meticilino-rezistenți.

Orice leziune la nivelul tegumentului, (intervenție chirurgicalã, perfuzie endovenoasã) expune la riscul de a face o infecție stafilococicã. Riscul este mult crescut în cazul introducerii de materiale strãine printr-o intervenție chirurgicalã: protezã valvularã, protezã la şold, grefã vascularã etc.

EPIDEMIOLOGIE

Stafilococii sunt rãspândiți pe tot globul şi sunt ubicuitari.

Sursa de infecție este reprezentatã în majoritatea cazurilor de purtãtorii asimptomatici de S. epidermidis (toatã populația) şi S. aureus (15% din populație). Stafilococii se gãsesc la nivelul tegumentelor, mucoasei nazale, faringiene, vaginale. Colonizarea cu specii de stafilococ nepatogen împiedicã dezvoltarea altei specii patogene (fenomenul de interferențã bacterianã). Alte surse de stafilococi patogeni pot fi animalele de curte: porci, bovine, pãsãri.

Colonizarea cu stafilococi este mai frecventã la cei cu leziuni cutanate (eczeme atopice, injecții repetate: insulinã, droguri, hemodializã), imunodeprimați (SIDA), tratați cu Interleukinã 2 (care are toxicitate dermicã şi determinã un deficit de chemotactism al neutrofilelor).

Bolile stafilococice grave au sursa de infecție în purtãtorii nazali şi tegumentari asimptomatici, inclusiv personalul medical.

Calea de transmitere este indirectã, prin obiecte contaminate, aer, praf, directã, inoculãri accidentale (injecții septice) şi digestivã prin ingerarea de alimente contaminate. Alteori pot apare enterocolite postantibiotice determinate de stafilococii endogeni, prin selectarea unei tulpini enterotoxigene, rezistentã la antibioticul utilizat.

De asemenea stafilococii pot determina suprainfecții bacteriene în bolile virale imunodeprimante: rujeola, gripa etc.

Receptivitatea este generalã.

Imunitatea este slabã, reinfecțiile sunt frecvente. Titrul anticorpilor antistreptolizinã, anticoagulazã, nu reflectã rezistența la infecție. Infecțiile stafilococice pot determina fenomene de hipersensibilizare de tip întârziat, complicând tabloul clinic.

PATOGENIE

În patogenia infecțiilor stafilococice intervin doi factori importanți: germenul patogen cu caracteristicile sale de virulențã şi organismul gazdã cu mecanismele sale de apãrare.

Componentele celulare şi **toxinele** extracelulare stafilococice declanşeazã **rãspunsul inflamator** în care un rol cheie îl au **citokinele**: interleukina 1 (IL 1) şi factorul de necrozã tumoralã (TNF) care sunt responsabile de simptomele generale caracteristice, precum şi de apariția de noi mediatori.

Este declanşat inițial rãspunsul inflamator nespecific în care rolul principal îl au macrofagele circulante şi fixe din țesuturi precum şi polimorfonuclearele sanghine. Prezența stafilococilor la poarta de intrare prin eliberarea de toxine, determinã atragerea macrofagelor (**fenomen de chemotactism**) şi activarea enzimelor lizozomale cu eliberarea de **radicali liberi de oxigen** care sunt bactericizi, precum şi eliberarea de **enzime proteolitice**. La locul acțiunii macrofagelor pH-ul

devine acid având deasemenea rol bactericid. Liza stafilococilor determinã eliberarea de noi componente celulare care amplificã procesul inflamator. Are loc o **distrucție tisularã** cu necrozã.

Se formeazã astfel abcesul (puroi şi necroza tisularã) la poarta de intrare. În cazul în care mecanismele de apãrare locale sunt depãşite sau în prezența unor germeni virulenți, stafilococii ajung în circulația sanguinã. Stafilococul aderã la endoteliul vascular datoritã capsulei polizaharidice care interacționeazã cu **selectinele** - proteine receptor de la nivelul leucocitelor (L-selectine), endoteliilor (E-selectine) şi trombocitelor (P-selectine).

Neutrofilele activate de cãtre componentele celulare stafilococice determinã eliberarea de factor de activare plachetarã (PAF), interleukina 8 (IL 8) şi determinã creşterea activitãții selectinelor. Astfel are loc aderarea crescutã la nivelul endoteliului a limfocitelor şi trombocitelor.

Acest mecanism explicã tropismul stafilococilor pentru endotelii şi apariția flebitelor, tromboflebitelor şi a endocarditei.

În procesul inflamator sunt implicate şi **limfocitele T.** Prezentarea antigenelor stafilococice (peptidoglicanul, proteina A) de cãtre macrofage şi alte celule prezentatoare de antigen asociat complexului major de histocompatibilitate determinã activarea limfocitelor T care la rândul lor, determinã eliberarea de **limfotoxine**, adicã proteine care duc la proliferarea şi activarea limfocitelor T helper cu eliberarea de interleukinã 2 (IL 2), TNF şi interferon γ. Citokinele (IL 2)şi limfocitele T helper activate determinã activarea limfocitelor B şi producerea de anticorpi specifici.

Este astfel evident cã deficitele imune la diverse niveluri joacã rol de factori favorizanți ai infecțiilor stafilococice **Tabel 2.6.**

TABEL 2.6 Factorii favorizanți ai infecțiilor stafilococice

Defectele barierei cutaneo- mucoase

• **piele**: dermatoze, arsuri, eczeme, tumori, tulburãri vasculare

• **respirator**: intubație, bronhoscopie

• **tulburarea** acțiunii aparatului mucociliar (boli congenitale: sindromul Kartagener, toxine etc.)

• **urogenital**: eroziuni mecanice (sondã),insuficiențã renalã (oligurie, anurie)

Defecte ale imunit÷ții nespecifice

• **neutropenie** (sub 1000 celule/mmc)

• **defecte de chemotactism**: congenitale (sd. Chediak Higashi, sd. Wiskott Aldrich, sd. Down); dobândite (infecții bacteriene severe, artrita reumatoidã, diabetul zaharat decompensat);

• **defecte de opsonizare** : agamaglobulinemie congenitalã, deficite de fracțiuni de complement (C 3, C 5);

• **deficit de fagocitozã**: boli granulomatoase cronice, leucemii, diabet zaharat sever

• **introducerea de corpi strãini**: proteze, cateterisme vasculare

Alți factori: igiena personalã deficitarã.

Patogenia şocului septic stafilococic se suprapune peste patogenia şocului septic în general având totuşi unele aspecte caracteristice.

Rolul central în patogenia şocului îl au **peptidoglicanul**, **capsula** polizaharidicã, precum şi unele **exotoxine** (hemolizine) şi unele **enzime**. Ele determinã apariția **rãspunsului inflamator local şi sistemic**.

Astfel sunt activate: sistemul complement, cascada coagulãrii, sistemul kininelor şi fosfolipazelor plasmatice ceea ce duce la eliberarea de citokine, β endorfine, PAF, prostaglandine, leucotriene.

Celulele activate de prezența componentelor bacteriene sunt macrofagele, monocitele, neutrofilele şi celulele endoteliale.

În şocul septic are loc scãderea volumului sanguin circulant efectiv datorate vasodilatației profunde induse de mediatorii plasmatici, însoțit de stazã venoasã perifericã şi hepatosplahnicã.

Pierderile gastrointestinale prin diaree şi vãrsãturi, poliuria accentueazã hipovolemia şi apare astfel hipoperfuzie şi hipoxia celularã.

Marea majoritate a pacienților cu şoc septic decedeazã prin insuficiențã organicã multiplã, faza terminalã a şocului.

TABLOU CLINIC

A. Boli produse de toxine

Sindromul de "piele opãritã" stafilococic a fost descris la copiii sub 5 ani în 1878 de Ritter von Ritterstain şi se caracterizeazã prin apariția de bule mari cu decolarea epidermului. Recuperarea totalã fãrã cicatrici este regula. În 1956 Lyell şi Lang descriu un sindrom de necrolizã epidermicã toxicã la adulți asemãnãtor S.S.S.S.

Mecanismul celor douã sindroame este asemãnãtor şi se datoreazã **toxinei exfoliative** (ET) produse de anumite tulpini de S. auriu grup fagic II. Stafilococul este izolat din infecții localizate la nivelul faringelui, ombilicului sau tractului urinar. În majoritatea cazurilor S. auriu poate fi izolat şi din leziunile tegumentare.

ET acționeazã ca o proteazã ducând la desfacerea legãturilor intermembranare de tip desmozom de la nivelul epidermului, ceea ce duce la apariția bulelor în stratul granular care este leziunea caracteristicã. Anticorpii specifici anti ET sunt protectori şi neutralizanți, ceea ce susține ipoteza cã ET are rolul principal în patogenia S.S.S.S.

Sindromul şocului toxic (TSS) descris în 1978 de Todd şi colaboratorii la copiii cu vârste cuprinse între 8 şi 17 ani, este caracterizat de febrã, hipotensiune profundã, diaree profuzã, eritrodermie, confuzie, insuficiențã renalã. S. auriu grup fagic I este prezent în nazofaringele acestor bolnavi. Ulterior acest sindrom a fost descris şi la adulți fiind asociat cu colonizarea vaginalã cu tulpini toxice de stafilococ auriu şi poate sã determine TSS dupã infecții vaginale, avort, naştere, introducerea de dispozitive intrauterine anticoncepționale (sterilet), herniorafii, mamoplastii, artoscopii etc.

Rolul patogenic major în TSS este jucat de **toxina sindromului şocului toxic stafilococic-1**(TSST- 1), uneori sunt implicate şi alte toxine stafilococice (enterotoxinele B,C).

TSST-1 stimuleazã limfocitele T şi elibereazã IL 1, TNF şi interferon H.M., decalnşând rãspunsul inflamator sistemic. Cantitãți foarte mici de toxinã stafilococicã pot determina eliberarea în avalanşã de citokine cu efecte sistemice dramatice.

Toxiinfecția alimentară stafilococică este determinată de ingestia de alimente contaminate cu toxină preformată. Toxina nu este produsă în tractul intestinal. Alimentele susceptibile de a fi contaminate cu stafilococ secretor de toxine sunt cele bogate în zaharuri (lapte, brânză etc.). Incubația este scurtă de câteva ore, de obicei, iar debutul este brusc cu grețuri, vărsături incoercibile, diaree, însoțite sau nu de febră. Evoluția este autolimitată, simptomele cedând în 12 – 48 ore.

B. Boli produse de stafilococ

Infecțiile cutanate sunt asemănătoare cu cele determinate de streptococ. Poarta de intrare este reprezentată de leziuni mici ale pielii şi mucoaselor. Se maifestă sub formă de celulită, furuncule, furuncule antracoide, limfangite, limfadenite. Se pot extinde la țesuturile din jur determinând artrite sau osteomielite. Uneori, semnele locale sunt minore, dar infecțiile localizate pot fi sursa unei septicemii care se suspecteaz÷ când apar febra şi frisoanele.

Infecțiile osoase şi articulare sunt produse prin contaminare directă, în cazul traumatismerlor sau intervențiilor chirurgicale sau prin metastaze septice. La copii infecțiile stafilococice se localizează în zona de joncțiune (zona de creştere) deoarece este cea mai vascularizată. Clinic, se manifestă prin tumefiere dureroasă localizată, cu aspect de celulită, febră, frisoane. La adult, simptomatologia este mai puțin zgomotoasă, febra se instalează progresiv, apar transpirații nocturne, dureri locale. Uneori, infecțiile stafilococice sunt localizate la nivelul articulațiilor anterior lezate, de exemplu, în poliartrita reumatoidă. De obicei, aceste infecții apar la persoane debilitate: hemodializați, boli neoplazice.

Pneumonia şi empiemul pleural sunt favorizate de defecte ale mecanismelor de apărare, de aceea apar la vârstnici, după infecții virale imunodeprimante (gripă, rujeolă), la bolnavii spitalizați şi în maternități (infecții nosocomiale). Semnele clinice sunt de infecție severă, cu şoc toxico septic.

Meningita, encefalita, abcesul cerebral (vezi şi infecțiile sistemului nervos).

Infecțiile urinare sunt determinate de S. epidermidis la bolnavii cu nefropatii obstructive, cateterizați, vârstnici, spitalizați, de S. saprofiticus la tineri (prin ascensionare din zona genitală) şi determină cistită, de S. aureus la bolnavii cu sonde uretrale sau ureterale, sau prin diseminare metastatică. La bolnavii imunodeprimați (diabetici, boli cronice renale) S. aureus determină abces perinefretic, cu evoluție nefavorabilă.

Endocardita subacută este produsă de S. epidermidis la bolnavii cu leziuni valvulare, protezați. Se manifestă, de obicei, prin febră insidioasă, mialgii, transpirații nocturne, scădere ponderală. Când infecția apare la mai puțin de două săptămâni de la o intervenție pe cord pentru protezare valvulară, inocularea s-a făcut introoperator şi necesită reintervenție chirurgicală. Evoluția este în general nefavorabilă, peste 50% din bolnavi decedează.

Endocardita acută este produsă de S. auriu şi are o instalare rapidă cu febră, sindrom gripal. Bolnavii nu au istoric de leziune cardiacă anterioară. Evoluția bolii este marcată de leziuni întinse ale valvelor cardiace, cu apariția de noi sufluri, embolii, rupturi ale muşchilor papilari (în acest caz prognosticul este sever şi este necesară intervenția chirurgicală de urgență). La toxicomanii cu droguri intravenos, apare endocardita acută a cordului drept, valva tricuspidă fiind cea afectată. Evoluția este mai torpidă.

Septicemia este produsă, de obicei, de S. auriu. Punctul de plecare este un focar care poate fi sau nu identificat. Risc crescut de septicemie au bolnavii spitalizați care au catetere venoase, shunturi arteriovenoase pentru dializă, răni traumatice sau chirurgicale, escare de decubit. Septicemia cu S. epidermidis apare la bolnavii protezați valvular sau cu shunturi arteriovenoase.

Alte afectări: polimiozita (în zonele tropicale la malnutriți), abcesul epidural (este o ostemielită vertebrală care se poate complica cu afectarea măduvei spinării).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator**.

Diagnosticul de laborator pune în evidență prezența germenilor implicați. Se fac frotiuri colorate gram şi culturi pe mediul geloză-sânge, unde se evidențiază colonii rotunde opace, de culoare aurie, citrină sai albă, cu zonă de hemoliză. Mediul salin Chapmann este selectiv pentru stafilococi. Frotiurile şi culturile se fac din: secreții nasofaringiene, spută, lichid pleural, lichid pericardic, secreții vaginale, secrețiile plăgilor şi ale leziunilor tegumentare, LCR, sânge, urină, materii fecale etc.

În endocardite şi septicemii este utilă determinarea calitativă şi cantitativă a anticorpilor antiacid teichoic care este prezent în peste 90 % din cazuri. Menținerea unor titruri crescute obligă la continuarea tratamentului, iar creşterea titrului acestora sugerează noi metastaze.

Diagnostic diferențial

Sindromul de "piele opărită" stafilococic trebuie diferențiat de eritemul solar, exanteme virale, reacții alergice medicamentoase (sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică).

Toxiinfecția alimentară stafilococică trebuie diferențiată de alte enterocolite şi toxiinfecții alimentare bacteriene sau virale.

Infecțiile cutanate stafilococice trebuie diferențiate de erizipel (au o evoluție mai torpidă, nu au burelet, edemul este mai intens).

Şi celelalte infecții descrise trebuie diferențiate de infecții similare de alte etiologii datorită necesității instituirii unui tratament corect şi adecvat, având în vedere rezistența stafilococilor la β lactamine.

PROGNOSTIC

Prognostic favorabil au toxiinfecțiile alimentare şi infecțiile cutanate localizate, cu excepția celor care afectează persoane tarate (nou-născuți, sugari, bătrâni, diabetici etc.). Prognosticul celorlalte infecții stafilococice este sever.

Riscul infecțiilor stafilococice constă în bacteremie, metastaze septice, care au în general o evoluție nefavorabilă, prognosticul fiind sever.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic trebuie adaptat situației clinice şi trebuie condus în funcție de antibiogramă şi de testele de eficiență ale medicamentelor utilizate (determinarea concentrațiilor minime inhibitorii şi bactericide din serul bolnavilor pe parcursul tratamentului). Antibioticele eficiente sunt: **Rifampicina, aminoglicozidele, Oxacilina, Nafcilina,** unele **cefalosporine, Vancomicina. Tienam-ul.** Dozele administrate trebuie să fie suficiente, iar în formele severe să fie cele maxime admise.

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale este indicat în formele severe.

Tratamentul chirurgical este indicat în: excizarea focarului primar, drenarea abceselor profunde, drenarea empiemului şi pericarditei stafilococice, protezare valvularã la cei cu endocarditã.

PROFILAXIE

Profilaxia specificã cuprinde tratamentul purtãtorilor şi imunizarea activã.

Tratamentul purtãtorilor de stafilococ este necesar în cazul infecțiilor repetate, sau în cazul în care ar putea reprezenta o sursã de infecție intraspitalicească. Sterilizarea purtãtorilor se face prin mãsuri de igienã personalã (spãlare cu apã şi sãpun) sau administrarea de antibiotice (de obicei, Rifampicinã + Oxacilinã).

Vaccinarea cu antigen capsular este încã în studiu.

Profilaxia nespecificã cuprine mãsuri de igienã personalã şi mãsuri de asepsie şi antisepsie în spitale şi maternitãți. De asemenea utilizarea rațională a antibioticelor este importantã în prevenirea selecționãrii de stafilococi rezistenți.

3. INFECȚII CU VIRUSURI HERPETICE

Dr. Victoria Aramă, Conf. dr. Madelena I. Drăgan

3.1. IINFECȚII CU VIRUSURILEHERPES SIMPLEX 1 ŞI 2 (HSV 1, HSV 2)

Familia herpesvirusurilor cuprinde virusuri ADN, de dimensiuni mari care au o structură antigenică complexă. Pînă acum se cunosc 8 herpesvirusuri patogene pentru om, numite Human Herpes Virus (HHV), numerotate de la 1 la 8. Ultimile 3 HHV au fost descrise foarte recent: HHV 6 în 1986, HHV 7 în 1990 şi HHV 8 în 1995. Toate cele 8 HHV au asemănări strucurale, antigenice şi biologice.

HHV afectează exclusiv omul, transmiterea lor fiind strict interumană prin contact direct. Ele se caracterizează prin faptul că după ce au produs în copilărie primoinfecția (aparentă sau inaparentă clinic), rămân în stare “latentă” în unele celule ale organismului, persinstând o perioadă indefinită. În anumite condiții ele pot fi reactivate, apărând recurențele herpetice.

Clasificarea actuală a HHV şi principalele lor caracteristici sunt prezentate în Tabelul I.

HSV_1 afectează de obicei zone cutaneomucoase situate în jumătatea superioară a corpului în timp ce HSV_2 afectează de regulă zonele genitale.

Tablouri clinice ale infecției cu HSV 1

a) Primoinfecția HSV_1 este reprezentată de leziunile apărute în urma primului contact cu HSV_1 .

Sugarul este protejat până la 6-8 luni de anticorpii moşteniţi de la mamă. Primoinfecţia cu HSV_1 are loc de obicei în copilărie sau adolescenţă, este asimptomatică în 90% din cazuri, infraclinică în 9% din cazuri, şi clinic manifesta în numai 1% din cazuri.

În formele clinic manifeste predomină leziunile cutaneomucoase rareori apărând manifestări sistemice. Simptomele clinice sunt de obicei mai intense şi mai persistente faţă de cele din timpul recurenţelor herpetice, fiind însoţite mai des de complicaţii.

Principalele forme clinice de primoinfecţie HSV_1 sunt: gingivostomatita herpetică, angina herpetică, keratoconjunctivita herpetică şi encefalita herpetică. Mai rar pot apărea ca primoinfecţie HSV_1 şi: eczema herpeticum, panariţiu herpetic, herpesul diseminat al nou născutului ($^1/_3$ din cazuri), herpesul diseminat la imunodeprimaţi, rinita herpetică, esofagita herpetică sau vulvovaginita HSV_1.

Gingivostomatita herpetică

- afectează de obicei copilul între vârstele de 1 şi 4 ani .

- debuteaza cu febra până la 39 ^oC , alterarea stării generale , disfagie , greaţă.

- după 2-3 zile apare un tablou de stomatită veziculoasa (aftoasă) foarte dureroasă. Ea se caracterizează printr-o mucoasă bucofaringiană edemaţiata, eritematoasa, presarată cu vezicule care se ulcerează rapid, transformându-se în eroziuni policiclice. Aceste leziuni afectează mucoasa jugală, palatină, gingivală, amigdaliană, linguală şi se extind deseori la buze, menton şi perioronozal. Ulceraţiile au diametrul cuprins între 2 si 5 mm, sunt acoperite cu un depozit cenşiu (detritusuri celulare), au halou eritematos, sunt foarte dureroase (făcând dificilă alimentaţia) şi emană o halena fetida.

- se însoţeşte de adenopatie subangulomandibulară si laterocervicală sensibilă.

- evoluţia este spontan favorabilă , către vindecare în 8-15 zile .

Angina herpetică sau faringita herpetică

-incidenţa ei este subestimată deoarece este frecvent confundată cu herpangina produsă de enterovirusuri (Coxsackie A).

TABEL 3.1 Clasificarea actual a VHH

		Reprezentanţi		
Subfamilia	Efect citopatic celule ţintă	Sediul latentei	Denumira oficială	Denumirea comună
Alfa-Herpesviridae	Citolitic - celule epiteliale cutaneomucoase	ganglioni nervosi senzitivi: spinali sau cranieni	HHV_1 HHV_2 HHV_3	HSV_1=herpes simplex virus tip 1 HSV_2=herpes simplex virus tip 2 VZV=varicella zoster virus

Beta-Herpesvirinae	Citomegalic - monocite, macro-fage, neutrofile, celule endoteliale, celule epiteliale	limfocite, mono-cite, cel epiteliale, cel endoteliale, glande salivare, rinichi, pulmon, retina, SNC	HHV_5	CMV=citomegalo-virus
Gama-Herpesvirinae	Limfoproliferativ -LB si LT CD21+ -cel orofaringiene	limfocite B, circulante si ganglionare	HHV_4	EBV=Epstein Barr virus
Herpesvirusuri neclasificate	neclar - LT CD 4 si CD 8, LB, NK, cel epi-teliale, macrofage - LT CD 4 - LB	limfocite glande salivare, rinichi neclar neclar	HHV_6= bHHV? HHV_7= bHHV? HHV_8= gHHV?	HHV_6=Human herpes virus 6 HHV_7=Human herpes virus 7 HHV_8=Human herpes virus 8

- se caracterizează prin odinofagie şi disfagie importante. La examenul faringelui se observă vezicule care se erodează rapid, transformându-se în ulcerații. Ele sunt localizate, la nivelul faringelui posterior, amigdale, pilieri, palat.

- se însoţeşte de febră şi adenopatii laterocervicale.

Keratoconjunctivita herpetică

- este mai rară, fiind deseori nediagnosticată sau greşit etichetată;

- afectează mai ales copiii şi tinerii de sex masculin;

-sursa de infecție este omul bolnav cu leziuni deschise sau excretorii asimptomatici (oronazali) de HSV_1;

- sediul latentei este ganglionul trigeminal (Gasser);

- afectează pleoapele ,conjunctivele ± corneea;

- inițial apare o blefaroconjunctivită foliculară unilaterală cu prurit intens, iritatie, secreții vâscoase mucopurulente, edeme palpebrale ± buchete de vezicule pe pleoape (care se pot ulcera), adenopatie preauriculară. Se poate asocia cu gingivostomatita. Evoluția este în general favorabilă, vindecându-se în 1-2 săptămâni.

- după 2-3 zile poate apărea afectarea corneeană, cel mai frecvent sub forma unei keratite epiteliale dendritice, cu eroziuni fine ale epiteliului corneean care formează un desen arborescent tipic (dendritic) evidențiat prin colorarea cu flouresceina sau Roz Bengal 1. Bolnavul prezintă “ochi rosu”, edem palpebral, fotofobie, lacrimare, adenopatie preauriculară. Leziunile pot deveni bilaterale după câteva zile. Există riscul perforării corneei, al cicatrizărilor şi fibrozarilor vicioase

care pot duce la cecitate parțială sau totală 25% din pacienții cu keratoconjunctivită herpetică de primoinfecție vor face recurențe keratitice care vor crește riscul de cecitate.

Encefalita herpetică

- afectează copilul sau adultul tânăr, existând două vârfuri de incidența în funcție de vârsta: unul între 5 si 30 de ani şi altul după 50 de ani;

- poate fi manifestarea clinică unică a primoinfectiei HSV_1, sau poate apărea în cadrul unei infecții generalizate (la nou născut sau imunodeprimați);

- are aspect de encefalită acută necrozantă severă, pseudotumorală (lob temporal) cu mortalitate 70-80% şi risc de sechele neurologice mai mare de 50%;

- *clinic*: debut brusc cu febră, alterarea stării generale, apoi cefale, semne de afectare a lobului temporal $\pm$ lob frontal (anxietate, halucinații olfactive, auditive, gustative, tulburări de comportament, convulsii, hemipareza, obnubilare, comă, amnezie anterogradă);

- *puncția lombară* trebuie efectuată cu prudență după F.0. sau chiar după scanner cerebral. LCR este clar sau hemoragic, hipertensiv, cu pleiocitoza limfocitară moderată $\leq 500\ /mm^3$, hematii > 100 /mm3, glicorahie normală sau scăzută, proteinorahie moderat crescută <1g/l cu un procent mare de gamaglobuline (>10%). Izolarea HSV_1 din LCR, pe culturi celulare este rareori posibilă, fiind laborioasă şi oferind rezultate tardive. Decelarea antigenelor HSV_1 prin imunofluorescență directă în LCR este o metodă rapidă de diagnostic (2 ore), dar rareori pozitivă. Evidențierea ADN-HSV_1 în LCR prin PCR (polimerase chaine reaction) este considerată azi metoda cea mai rapidă şi sensibilă de diagnosticare a encefalitelor HSV, dar din păcate este greu accesibilă fiind foarte costisitoare. Decelarea în LCR a unui titru crescut de interferoni α este constant întâlnită în encefalitele herpetice;

- *EEG* evidențiază un aspect pseudoritmic în derivațiile temporofrontale, semn precoce şi constant cu mare valoare diagnostică pentru encefalita herpetică;

- *scannerul cerebral* arată zone hipodense (corespuzatoare necrozelor) bitemporale şi sau orbitofronale cu edem perilezional intens şi uneori deviația structurilor mediane

- *rezonanța magnetică şi nucleară* evidențiază leziuni caracterisitice bitemporale având valoare diagnostică mare aducând date sugestive atunci EEG şi scannerul sunt încă neconcludente;

- *biopsia celebrală stereotoxică* este foarte greu acceptată de bolnavi, fiind rareori efectuată azi dar este singura care asigură diagnosticul de certitudine;

- *diagnostic serologic:* evidențierea seroconversiei pentru HSV_1 sau a unui titru de anticorpi care crește în dinamică de 4 ori poate sprijini diagnosticul de primoinfecție.

În cazurile cu comă mortalitatea este de 70-80%, în timp ce în absența comei mortalitatea scade la 30%. 50% din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice grave, deseori definitive .

b) Recurențele HSV_1

După primoinfecție, HSV_1 persistă în stare latentă în ganglionii trigeminali, de unde în anumite condiții poate fi reactivat determinând leziuni recurente care au aceeaşi localizare cu primoinfecția. Recurentele apar la 1-2% din indivizii care au făcut primoinfecția HSV_1.

Leziunile recurențelor sunt mai puțin severe decât ale primoinfecției, persistând aproximativ 7 zile pe piele şi 10 zile pe mucoase. Ele sunt însoțite deseori de adenopatie satelită sensibilă.

Recurențele sunt deseori precedate de unii factori declanşatori: stress (surmenaj, anxietate, emoții), factori fizici (expunere la ultraviolete, raporturi sexuale), factori hormonali (menstră), infecţioşi (pneumonii, meningoencefalite, malarie), medicamentoşi (vaccinuri), alimentări, traumatici (intervenții chirurgicale, puncții lombare) etc.

Formele clinice de recurențe HSV_1 sunt: herpesul labial şi keratita herpetică. Mai rar pot apărea encefalita herpetică, panarițiu herpetic, forme diseminate sau cronice HSV_1 (la imunodeprimați)

Tablouri clinice ale infecției ca HSV_2

a) Primoinfecția HSV_2

Primoinfecția HSV_2 este legată de obicei de începutul vieții sexuale, afectând deci cu predilecție adolescenții şi tinerii. Rareori sunt afectați copiii, care se autoinoculează prin intermediul degetelor, de la un focar bucofaringian rezultand o vulvovaginită sau balanită HSV_1;

HSV_2 se transmite contact sexual, riscul de infecție fiind de 3-4 ori mai mare la femei decât la bărbați. Incubația este în medie de 6 zile. Formele clinice de primoinfecție HSV_2 sunt:

- la femeie: vulvovaginita, cervicita, endometrita, uretrita, meningita limfocitară benignă;
- la bărbat: balanita, uretrita , meningita limfocitară benignă;
- la nou născut : herpesul diseminat al nou născutului;

Vulvovaginita herpetică

- apare la femeile tinere, după primele contacte sexuale;
- se caracterizează printr-un tablou clinic zgomotos cu: febră (38 ^{o}C), afectarea stării generale, leziuni buloase sau ulcerative intinse, foarte dureroase, localizate la nivelul vulvei perineului, santului interfesier, însoțite de adenopatie inghinala bilaterală dureroasă.

Deseori se însoţeşte de cervicita exprimată prin leucoree sau de uretrita manifestată prin tulburări de micțiune, creând deseori probleme de diagnostic diferențial cu infecțiile urinare. În 40% din cazuri apar mialgii şi fotofobie, alcătuind un tablou pseudogripal.

- evoluția este spre vindecare spontană în 10-15 zile cu risc mare de recurență cu aceaşi localizare. Se pare că evoluția primoinfecției HSV_2 este mai blândă la cei care au făcut deja primoinfecția HSV_1;
- simptomatologia primoinfecției HSV_2 este mai zgomotoasă la bărbat față de femeie;
- complicațiile sunt rare: edem important al vulvei; retenție acută de urină; scăderea apetitului sexual; meningita limfocitară benignă aseptică (în 4-8% din cazuri) diseminarea viscerală a infecției HSV_2 (în cursul sarcinii);
- leziunile HSV genitale reprezintă principala etiologie a ulcerelor genitale şi sunt adevarate porți de intrare pentru HIV.

Rareori, pot apărea ca primoinfecții HSV_2: panarițiu herpetic, faringita herpetică, leziuni la nivelul feselor şi coapselor, proctite (la homosexulali), herpes perianal.

Deseori primoinfecția HSV_2 este asimptomatică sau subclinică trecând neobservată. Acest fapt este dovedit de procentul mare (60%) de indivizi seropozitivi pentru HSV_2 care nu au avut niciodată semne de boală. 20% din cei seropozitivi HSV_2 excreta intermitent prin secrețiile genitale HSV_2 fiind deci excretori asimptomatici şi reprezentând principala sursă de infecție.

Meningita limfocitară benignă însoţeşte uneori recurenţele genitale HSV_2 şi mai rar primoinfecţia HSV_2.

Meningita HSV_2 nu se complică cu encefalita dar are mare tendinţă spre recurenţe. Ea are o evoluţie benignă, având toate caracterele unei meningite virale.

În faţa unei meningite limfocitare recurenţiale benigne, la un bolnav cunoscut cu recurenţe de herpes genital, trebuie obligatoriu suspectată etiologia HSV_2 şi instituit tratament cu Acyclovir.

b) Recurenţele HSV_2

Riscul de recurenţă HSV_2 în primul an după primoinfecţie este apreciat la 60-90%, dar cea mai mare parte a puseelor sunt subclinice sau cu simptomatologie nespecifică trecând neobservate.

Frecvenţa recurenţelor este variabilă de la un individ la altul, putând fi uneori lunară.

Recidivele de herpes genital atunci când sunt clinic evidente, sunt declanşate de factori favorizanti, asemănători recurenţelor HSV_1. Ele se manifestă prin vulvovaginite, cervicite, balanite, însoţite de adenopatie satelită. În 50% din cazuri există o simptomatologie prodromală exprimată prin disconfort local.

Uneori recurenţele genitale se însoţesc de o meningită limfocitară benignă recurentă.

S-au citat cazuri de eritem polimorf care apare după fiecare episod de herpes genital.

Leziunile cervicale herpetice recidivante par să inducă în timp atipii sau chiar neoplazii de col uterin.

Uneori, recurenţele de herpes genital apar după fiecare menstră (herpes catamenial).

Tratamentul infecţiilor HSV 1 şi HSV2

Herpesvirusurile, spre deosebire de alte familii de virusuri se bucură de existenţa unui număr mare de chimioterapice active asupra lor.

ACYCLOVIRUL (analog aciclic al dezoxiguanozinei) este antiherpeticul cel mai utilizat, cel mai bine tolerat şi cel mai eficace, fiind considerat actualmente "tratamentul standard al infecţiilor herpetice". El are o mare selectivitate pentru celulele infectate, deoarece necesită prezenţa unei enzime virale (timidinkinaza), care îl monofosforileaza, în vederea obţinerii formei sale active: acyclovir-trifosfat. Aceasta selectivitate explică absenţa toxicitaţii sistemice.

Acyclovirul pătrunde ca falsă piatră de construcţie în ADN-viral şi inhibă ADN-polimeraza virală, ducând astfel la sistarea replicării virale. El este activ în ordinea importanţei pe: HSV 1 şi 2, VZV, CMV, HHV 7 şi HHV 8. Concentraţia minimă inhibitorie pentru VZV este mult mai mare decât a HSV, motiv pentru care dozele recomandate în infecţiile VZV trebuie să fie 2-3 ori mai mari.

Forme de prezentare: tablete de 200, 400 si 800 mg; soluţii perfuzabile în flacoane de 5 ml care conţin 250 mg ; pomada oftalmică 3%; unguent 5%.

Acyclovirul are absorbţie digestivă redusă, biodisponibilitate slaba (15-30%) şi timp de înjumătăţire scurt (2-3 ore), fapt care impune utilizarea unor doze mari, la intervale scurte (5 ore).

Indicaţiile actuale, conform recomandărilor IHMF (International Herpes Management Forum) din 1995 sunt prezentate în **Tabelul II.**

Atunci când este administrat precoce şi în doze corespunzatoare, acyclovirul are urma-toarele efecte benefice: scade durata şi gravitatea leziunilor cutanate; grăbeşte dispariția algiei zosteriene; previne durerea cronică zosteriană; previne complicațiile severe la imunodeprimați; scade semnificativ mortalitatea în encefalita herpetică şi în herpesul neonatal.

Fenomenul de rezistență la acyclovir este rar întâlnit la imunocompetenți (0,3%), fiind însă în creştere la imunodeprimați (5-7%) şi se datorează selectării unor tulpini virale deficiențe în timidinkinaza.

FAMCICLOVIRUL este un ester de Penciclovir (analog guanozinic), cu mecanism de

acțiune şi spectru antiviral asemanatoare acyclovirului. Se pare că el ar fi activ într-o oarecare măsură şi pe virusul hepatitic B.

Indicații şi scheme terapeutice:

1. În herpesul zoster:

- în USA : 500 mg x 3 / zi , timp de 7 zile;

- în Anglia : 250 mg x 3 / zi , timp de 7 zile.

2. În herpesul genital:

-în primoinfecția HSV 2 : 250 mg x 3 / zi, timp de 5 zile;

- in recurentele HSV 2 : 125 mg x 3 / zi , timp de 5 zile.

Famciclovirul are eficacitate clinică egală cu a acyclovirului, având însă avantajul unei biodisponibilități mai bune (77%). Nu s-au înregistrat până acum efecte toxice. Rezistența la famaciclovir este încrucişată cu cea la acyclovir.

VALACICLOVIRUL este un L- valyl ester de acyclovir. După absorbția digestivă, el este rapid şi total metabolizat hepatic în Acyclovir.

Mecanismul de acțiune şi spectrul antiviral sunt identice cu ale acyclovirului Valaciclovirul are absorbție digestivă, biodisponibilitate (65%) şi timp de înjumătățire (10 ore) superioare acyclovirului, fapt care permite utilizarea unor doze mai mici, la intervale mai mari.

Indicații, scheme terapeutice şi eficacitate clinică.

1. În herpesul zoster:

- posologie: po - 1000 mg x 3 / zi, timp de 7 zile.

- Valaciclovirul este mult mai eficace decât Acyclovirul asupra durerii zosteriene.

2. În herpesul genital:

- posologie:

- în tratamentul episodic : po - 500-1000mg x 2 / zi, timp de 7 zile.

- în tratamentul supresiv : po- 250-1000mg x 1 / zi , timp de 1-3 ani.

- Valaciclovirul este mai eficace decât Acyclovrul .

3. Profilaxia infecțiilor CMV la imunodeprimați: este în curs de evaluare, posologia nefiind standardizată.

Toxicitatea, reacțiile adverse, rezistenta : identice cu ale Acyclovirului.

3.2. INFECȚII CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR (EBV)

Virusul Epstein Barr (EBV), membru al familiei Herpesviridae, produce în copilărie primoinfecția (mononucleoza infecțioasă), adesea inaparentă clinic, după care persistă indefinit sub forma latenta în unele limfocite B, putând fi reactivat în condiții de imunodepresie.

Poarta de intrare este reprezentată de mucoasa orofaringiană, unde EBV se multiplică ajungând ulterior în sânge unde infectează limfocitele B. Acestea capătă proprietatea de a prolifera "la infinit", fenomen numit "imortalizare".

Datorită acestei proprietati, "imortalizante", EBV este considerat oncogen, fiind implicat in etiologia unor afectiuni maligne ca: limfomul Burkitt, carcinomul nazofaringian, unele limfoame cu celule T etc.

TABEL 3.2 ACYCLOVIR: Indicații şi schemele terapeutice	
1.Herpesul Genital: primoinfecția HSV_2 tratamentul episodic al fiecărei recurențe tratament supresiv, pe termen lung	- formele comune : po-200 mg x5/zi -10 zile - formele severe : iv-5 mg/kg/8 ore - 5 zile + po-200 mg x5/zi - 5 zile. ± local – unguent 5% - 5 aplicatii /zi - 5 zile - po-200 mg x 5/zi - 5 zile - po-400 mg x 2/zi timp de 1-5 ani
2.Herpes perioronazal: tratament episodic al recurențelor profilaxie sau tratament supresiv	- local 5 aplicatii /zi -5 zile ± po-200 mg x 5/zi - 5 zile - po-400 mg x 2/zi
3.Infecții HSV_1 si HSV_2 la imunodeprimați: curativ profilactic	- po-200-400 mg x 5/zi- 10 zile - iv - 5 mg /kg/8 ore -7-10 zile ± local unguent 5% - 5 aplicatii /zi - 7 zile - po- 400-800 mg x 2/ zi- 3-6 luni.
4.Encefalita HSV	- iv - 10 mg /kg/8 ore - 10-14 zile
5.Herpesul neonatal	- iv - 10mg/kg/8 ore - 10-14 zile
6.Varicela ·imunocomptenți : - toți adolescenții şi adulții - toate cazurile secundare şi terțiare dintr-un focar. - pacienți cu diabet zaharat, astm bronsic, ciroza hepatica, dermatite atopice sau care provin din medii defavorizate. imunocompromişi	- po - adult : 800 mg x 5/zi - 7 zile - copil > 6 ani : 800 mg x 4 /zi - 5 zile - copil 2-6 ani : 400 mg x 4 /zi - 5 zile - copil < 2 ani : 200 mg x 4 /zi - 5 zile - iv - 10 mg/kg/8ore - 7-10 zile

7.Herpesul Zoster ·imunocompetenți imunocompromişi	 - po - 800 mg x 5 /zi - 7 zile - iv - 10 mg /kg /8 ore - 7-10 zile

Limfocitele B infectate cu EBV exprimă la suprafața lor antigene virale. Aceste noi antigene de suprafata vor induce "activarea" şi proliferarea unor limfocite T, care se vor transforma în limfocite T sensibilizate, cunoscute şi sub numele de "limfocite atipice"(LA). LA exercită următoarele acțiuni:

- citotoxica (litica) asupra limfocitelor B infectate cu EBV;
- reduc proliferarea limfocitelor B infectate cu EBV, favorizând vindecarea bolii;
- realizeaza infiltrate in tesuturile limfoide (adenohepatosplenomegalie).

LA sunt responsabile de majoritatea manifestarilor clinice şi hematologice din mononucleoza infecțioasă, creând uneori probleme de diagnostic diferențial cu unele leucemii sau limfoane.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul de EBV este exclusiv uman fiind reprezentat de secrețiile orofaringiene ale bolnavului sau convalescentului de mononucleoza infecțioasă. 80-90% din populația adultă posedă anticorpi specifici anti- EBV, ceea ce arată trecerea prin infecția EBV.

Primoinfecția cu EBV se face mai precoce în țările cu nivel socio-economic scăzut, unde 99% din copiii sub 10 ani sunt deja imuni.

Ținând cont ca mai mult de 50% din cazurile de mononucleoza infecțioasă sunt atipice sau inaparente clinic şi ca 20-50% din bolnavi rămân timp îndelungat (luni sau ani) excretori salivari de EBV, se poate deduce că infecția EBV este foarte răspândită.

Transmiterea EBV se face de obicei prin saliva ("boala sărutului") sau mai rar prin transfuzii de sânge sau grefe de organe.

FORME CLINICE ALE INFECȚIEI CU EBV

3.2.1.MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ (MNI)

Mononucleoza infecțioasă (MI) este primoinfecția cu EBV. Ea afectează de obicei adolescenții şi tinerii, incidența maximă fiind între 15-25 de ani. În țările subdezvoltate MI afectează de obicei copii mici la care infecția este de cele mai multe ori asimptomatică.

Incubația variază între 30-50 zile.

Perioada prodromală durează 3-5 zile şi se caracterizează prin febră, cefalee, astenie fizică marcată.

Perioada de stare durează 2-3 săptămâni şi este polimorfă clinic:

- febră persistentă (10-15 zile);

- angina care poate avea diverse aspecte clinice: eritematoasă, "albă" (foliculară) sau pseudomembranoasă. Ea are evolutie trenantă, nefiind influențată de antibiotice;

- poliadenopatii superficiale, mai evidente retrooccipital şi laterocervical, care persistă mai multe săptămâni;

- hepatosplenomegalie moderată, sensibilă la palpare, cu sau fară icter. Afectarea hepatică este constantă în MI (hepatitis mononucleosa), fapt dovedit de creşterea titrului ALAT în toate cazurile de MI;

- eruptii cutanate diverse, mai ales după administrarea de ampicilină;

- hematologic: leucocitoza (15-20.000/mm^3) cu limfomonocitoza (până la 60-70% din totalul leucocitelor), prezența de limfocite atipice (15-20% din limfocite), neutropenie relativă şi trombocitopenie. Acest tablou hematologic persistă multe săptămâni. Limfocitele atipice sau virocitele sunt limfocite mari (15-25 μ) ,cu citoplasma intens bazofilă ("celule albastre"), cu nucleu mare, polilobat, având aspect limfoblastoid, fapt care uneori crează probleme de diagnostic diferențial cu leucemiile limfatice.

Convalescența este de obicei prelungită (câteva săptămâni) cu astenie fizică importantă şi persistentă, fatigabilitate, subfebrilitate, mialgii ,etc.

Complicatii posibile:

neurologice: encefalite cu afectare cerebeloasă, meningite limfocitare, poliradiculonevrite, sindrom Guillan Barre, mielita tranversă, paralizie facială, etc.;

cardiace: pericardite, miocardite;

respiratorii: pneumonii interstițiale, sindrom asfixic prin obstrucția căilor aeriene superioare;

hematologice: anemii hemolitice, agranulocitoza, purpura trombocitopenică, crioglobulinemie;

ruptura splenică spontană sau provocată de un traumatism sau efort fizic minim;

genitale: ulcerații genitale, orhita;

sindromul hematofagocitar: proliferare histiocitara cu hemofagocitoza medulară şi ganglionară (mecanism obscur);

Evoluția este favorabilă în majoritatea cazurilor cu vindecare spontană în câteva săptămâni. Rareori, MI evoluează ca o infecție cronică persistentă caracterizată prin: febră, poliadenopatii, hepatosplenomegalie, pneumopatie interstițial, uveită, polineuropatie, atigabilitate, hipergamaglobulinemie, pancitopenie. Patogenia acestei infecții cronice este neclară (probabil deficite imunologice), iar prognosticul este nefavorabil, cu letalitate de 50%.

La băieții cu deficit imunologic legat de cromozomul X s-a descris o formă gravă de primoinfecție cu EBV, cunoscută sub numele de "sindrom limfoproliferativ legat de cromozomul X" sau sindrom Purtilo sau boala Duncan. Acesta se caracterizeaza printr-o proliferare limfocitară importantă, care infiltrează ficatul şi organele limfoide. Evoluția este întotdeauna gravă, deseori

letală prin apariția unor complicații ca aplazie medulară, hipogamaglobulinemie, infecții oportuniste, limfoame non-Hodgkiniene sindrom hematofagocitar.

Diagnosticul MI este serologic. In MI apar mai multe tipuri de anticorpi:

anticorpi heterofili, de tip IgM, care aglutinează hematiile unor animale (aglutinine). Ei nu sunt specifici EBV putând apărea atât la persoane sănătoase cât şi în alte situații patologice (boala serului). Aceşti anticorpi sunt prezenți în 80% din cazurile de MI, apărând precoce (în prima săptămână), având titru maxim în săptămâna 2-3 de boala şi persistând 2-3 luni.

anticorpi specifici EBV:

- anticorpi anti VCA (viral capsid antigen) de tip IgM, care apar precoce şi persistă 3 luni , fiind markerul cel mai fidel al unei infecții EBV recente;
- anticorpi anti VCA de tip IgG, care apar precoce şi persistă toată viața;
- anticorpi anti EA (early antigen) care apar precoce, persistand câteva luni;
- anticorpi anti EBNA (Epstein Barr nuclear antigen) care apar tardiv după 2-3 luni persistand toată viața.

- anticorpi nespecifici: aglutinine la rece, autoanticorpi (antifibra musculară netedă, antinucleari, antitrombocitari) care explică unele fenomene autoimune din evoluția bolii .

Reactiile serologice utilizate pentru evidentierea anticorpilor heterofili :

- o reacție rapidă de aglutinare pe lama (MNI - test), foarte simplă şi foarte rapidă.
- reacția Paul - Bunnel - Hanaganutiu - Davidson (reacție de aglutinare a hematiilor de oaie) pe care o consideram pozitivă la un titru mai mare de 1/60. În 20% din cazuri de MI această reacție rămâne negativă. Uneori ea se pozitivează tardiv după 2-3 saptămâni.

Reacțiile serologice folosite pentru evidențierea anticorpilor specifici anti EBV sunt reacții de imunofluorescență şi ELISA. Metoda cea mai sensibilă şi mai specifică pentru diagnosticul precoce al MI este evidențierea unui titru crescut (1/10-1/640) de anticorpi anti VCA de tip IgM. Ea nu este însă de uz curent, fiind recomandată numai în MI cu reacția Paul - Bunnel - Hanaganutiu - Davidson negativă. Celelalte două tipuri de anticorpi specifici (anti EBNA şi anti EA) cu rol de markeri ai replicării EBV, sunt cercetate numai în următoarele cazuri: supravegherea serologică a infecțiilor EBV prelungite a reactivării lor EBV în cursul imunodepresiilor celulare, precum şi pentru diagnosticul şi supravegherea afecțiunilor maligne asociate EBV.

TRATAMENT

Nu exista chimioterapice antivirale active “in vivo” asupra EBV. Corticoterapia este recomandată atunci când apar complicațiile, doza fiind de 1 mg/kg/zi timp de 5 zile apoi scăzând progresiv timp de 10 zile.

3.2.2. MANIFESTĂRI MALIGNE ASOCIATE (EBV)

a. Limfomul Burkitt (LB)

LB este o proliferare clonală malignă de limfocite B, întâlnită în special la copiii (între 3 şi 10 ani) din Africa de Est şi Noua Guinee, zone caracterizate şi printr-o mare endemicitate malarică. În aceste zone geografice LB are caracter endemic fiind cel mai frecvent cancer al copilului. Când apare în alte arii geografice afectează de obicei, adulții. Patogenia LB este încă neclară

Clinic: LB africane se manifestă prin tumori maxilare la copiii mici şi tumori abdominale (ganglionare sau intestinale) la copiii mari. LB nonafricane se manifestă de obicei prin poliadenopatii şi hepatosplenomegalie.

Diagnosticul LB se bazează pe: biopsie ganglionară sau hepatică unde se evidențiază modificări celulare specifice; evidențierea EBV prin culturi de limfocite sau identificarea ADN - EBV prin hibridizare moleculară sau PCR (polimerase chaine reaction); evidențierea markerilor serologici ai replicării EBV, respectiv a unui titru crescut de anticorpi IgG anti VCA şi anti EA .

Stadializare şi tratament :

stadiile A şi B se caracterizează prin prezența uneia sau mai multor localizări extraabdominale;

stadiul C este definit prin apariția unei localizări intraabdominale (rinichi sau gonade);

stadiul D se caracterizează prin afectarea măduvei osoase sau a SNC.

Tratamentul constă într-o chimioterapie intensivă şi intermitentă cu ciclofosfamida în monoterapie sau asociata cu metotrexat şi vincristina.

În stadiile A şi B se obțin remisiuni complete şi prelungite în 70-80% din cazuri, în timp ce în stadiile C şi D numai în 30-40% din cazuri. Atunci când este posibilă rezecția chirurgicală a unor tumori abdominale voluminoase prognosticul este mult ameliorat.

b. Carcinomul nazofaringian (CNF)

CNF asociat EBV este un carcinom nediferențiat, care poate fi localizat în orice nivel al mucoasei nazofaringiene, fiind însa mai frecvent observat in spațiul postnazal la nivelul fosetei Rosenmuler.

Distribuția geografică a CNF este următoarea: incidența maximă se înregistrează în China de Sud (30-80 de cazuri/100.000 locuitori/an); incidența medie (8-12 cazuri/100.000 locuitori/an se întâlneşte în Africa de Nord, Fillipine, Malaezia, bazinul mediteraneean; în restul lumii incidența este redusa (1 caz/100.000 locuitori/an).

CNF afectează de obicei adulții între 40-50 ani, fiind de 2-3 ori mai frecvent la bărbați.

Clinic, CNF se caracterizează prin următoarele semne: adenopatie laterocervicală metastatica (în 90% din cazuri), semne otologice (otita seroasa, hipoacuzie), semne rinologice (obstrucție nazală, rinoree purulentă, epistaxis), semne neurologice prin invadarea bazei craniului (paralizii de nervi cranieini).

CNF evoluează rapid către metastaze locoregionale ganglionare (datorita drenajului limfatic bogat al nazofaringelui) şi apoi generale: osoase, medulare, hepatice, pulmonare.

Diagnosticul precoce al CNF în zonele cu incidența maxima (China de Sud) se bazează pe decelarea unui titru crescut de anticorpi anti VCA de tip IgA, existând însă un numar mare de pacienți fals pozitivi. Riscul de CNF la cei cu titru mare de anticorpi antiVCA de tip IgA este de 100 de ori mai mare față de populația generală. Trecerea EBV din faza de latenta în cea critică este

determinată de exprimarea unei proteine virale transactivatoare denumită ZEBRA, care va declanşa replicarea EBV. Tratamentul CNF constă în radioterapie asociata sau nu cu chimioterapie. În ciuda unei bune radio şi chimiosensibilitati a CNF, supravieţuirea la 5 ani nu depăşeşte 50% datorită numeroaselor recidive locale sau la distanţă.

c. Alte tumori asociate EBV:

- unele limfoame cu celule T cum ar fi: limfoame nazale cu celule T, granuloame maligne centrofaciale ,etc;
- leucemia cu tricholeucocite;
- genomul EBV a fost detectat şi în celulele Sternberg Reed din limfoamele hodgkiniene, mai ales în cele cu localizari orofaringiene, precum şi în cele cu celularitate mixtă;
- cancere de amigdale, laringe, glande salivare, timus, etc;

3.3. INFECŢII CU VIRUS CITOMEGALIC (CMV)

CMV sau HHV_5 se caracterizează printr-un efect citopatic caracteristic: incluziuni intranucleare gigante asemanate cu "ochii de bufniţă".

EPIDEMIOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

- primoinfecţia cu CMV este aproape întotdeauna inaparentă clinic, apărând de obicei în copilarie;
- infecţia cu CMV are caracter endemic, 50-80% din adulţii de 40 de ani având anticorpi anti CMV, fără a şti când au avut primoinfecţia;
- după primoinfecţie, CMV rămâne în stare latentă în limfocite şi în glandele salivare;
- omul este singurul rezervor de CMV, transmiterea acesteia fiind exclusiv interumana;
- căile de transmitere sunt multiple, toate necesitând însă un contact strâns interuman: calea respiratorie este cea mai frecvent implicată; calea sexuală prin spermă sau secreţii cervicale; prin salivă, urină, lapte matern. Transfuzia masivă de sânge proaspăt şi grefele de organe (în special cele renale) sunt alte căi importante de transmitere a CMV.
- 20% din adulţi excretă CMV continuu sau intermitent prin urină, salivă, secreţii sexuale.
- 5% din gravide fac infecţii CMV în timpul sarcinii, eliminând CMV prin secreţiile cervicale. Riscul de infectare a fătului este de 20%, cel mai frecvent pe cale hematogenă transplacentară şi mai rar prin contactul cu secreţiile mamei în timpul naşterii.
- imunodepresia de tip celular permite reactivarea CMV, ceea ce explică incidenţa crescută a manifestărilor clinice CMV la bolnavii infectaţi HIV şi la cei care au suferit transplante de organe. La imunodeprimaţi sunt posibile şi reinfecţii CMV.
- CMV este "oportunistul" cel mai de temut la bolnavii transplantaţi la care tratamentul cu Cyclosporina A reduce dramatic imunitatea mediată de limfocitele T, favorizând infecţia cu CMV.

Manifestări clinice la imunocompetenţi

- primoinfecția apare la sugar, copil sau adolescent, fiind în marea majoritate a cazurilor inaparentă clinic, evidențiabilă doar serologi;.

- primoinfecția CMV se poate manifesta prin :

- febra "în platou", 38-40 ^{o}C, cu sau fără frisoane care persistă mai mult de 15 zile (rareori mai mult de 3 luni). Ea poate fi însoțită de astenie, artralgii, cefalee, faringită, scădere ponderală. Examenul clinic este sărac. Numai în 25% din cazuri se poate decela adeno-hepato-splenomegalie.

- sindrom mononucleozic. CMV produce 20-50% din sindroamele monocleozice non EBV. Sindromul mononucleozic CMV este blând (febra discretă, adenohepatosplenomegalie), complicațiile fiind rare. Hematologic: leucocitoza discretă sau moderată cu limfomonocitoză şi cu prezența de limfocite atipice (celule "albastre") în proporție de 10% care persistă 15 zile după debutul febrei;

- hepatita cu citoliză hepatică moderată (creşterea ALAT), de obicei fără icter;

- alte manifestări rareori întâlnite la imunocompetenți: miocardite ,

pericardite, anemii hemolitice, colite pseudomembranoase, colite ulceroase gastrite hipertrofice, poliradiculonevrite (Guillan Barre);

- posttransfuzional după 4-6 săptămâni poate apăre fie o hepatită CMV, fie un sindrom mononucleozic. Infecția CMV posttransfuzionala poate fi primoinfectie CMV sau reactivare CMV.

b) Manifestari clinice la imunodeprimați

- bolnavii cu imunodepresii celulare fac frecvent infecții infectii CMV severe (fie primoinfecții, fie reactivări CMV);

- manifestările clinice CMV cele mai frecvent întâlnite la imunodeprimați sunt corioretinite CMV, hepatite, colite sau enterocolite ulcerative, esofagite ulcerative;

- bolnavii cu SIDA, în stadii terminale, fac frecvent infectii CMV diseminate cu: retinite colite, esofagite, pneumonii interstițiale, encefalite, hepatite, glomerulonefrite, afectarea suprarenalei.

Cele mai frecvente manifestări clinice CMV în SIDA sunt însă corioretinita şi colita ulcerativă. Pneumonia interstițială este mai rară, ea fiind surestimată azi, deoarece prezența CMV în lichidul de lavaj bronhiolo-alveolar (deseori întâlnite în SIDA) este etichetată întotdeauna ca pneumonie CMV.

- bolnavii cu transplante medulare, fac mai ales penumonii interstițiale CMV, deseori fatale.

c) se poate manifesta prin :

- moartea in utero a fătului, ca urmare a unei infecții masive, care este rareori întâlnită;

- boala cu incluziuni citomegalice a nou născutului;

- reprezintă 5% din infectiile congenitale CMV;

- afectează 1-5/10.000 nou născuti;

- se manifestă prin: prematuritate, dismaturitate, hipotrofie, retard psihomotor, icter, purpura trombocitopemica, convulsii, paralizi, encefalită, microcefalie, calcificări intracerebrale,

corioretinita, pneumonie interstițiala, hepatosplenomegalie. Prognosticul este foarte sever, datorită mortalității ridicate si sechelelor eurologice severe;

- infecții congenitale CMV clinic inaparente la naştere;
- sunt cele mai frecvente, reprezentând 95% din totalul infecțiilor congenitale CMV;
- o parte din aceste copii asimptomatici la naştere vor prezenta pe termen lung sechele neuropsihice uneori importante: tulburari de auz şi de văz, retard intelectual important;
- se pare ca din copiii cu infecții congenitale CMV asimptomatici la naştere.

Infecție CMV congenitală sau perinatală se recrutează o parte din encefalopatiile infantile cu retard psihomotor .

- aceşti copii vor elimina prin urină mult timp CMV, fiind importante surse de infecție.

Diagnosticul de laborator se bazează pe :

- examenul histopatologic al fragmentelor de țesuturi extrase prin puncții biopsii.

Cu ajutorul colorației hematoxilin-eozina, se decelează modificările citopatice caracteristice CMV: incluziuni gigante intranucleare în formă de "ochi de bufniță".

Se mai poate evidenția CMV în țesuturi, utilizând anticorpi monoclonali marcați cu fluoresceina sau peroxidaza.

Prezența incluziunilor tipice CMV în țesutul biopsiat este criteriul pe baza căruia se consideră CMV ca responsabil de sindromul clinic de organ.

Prezența CMV într-un țesut în absența modificărilor citopatice caracteristice CMV nu este suficientă pentru a afirma că boala organului respectiv este produsă de CMV.

- izolarea CMV din sânge, urina, biopsii tisulare se poate face prin: culturi pe fibroblaste umane; evidențierea antigenelor CMV prin imunofluorescența cu ajutorul anticorpilor monoclonali, care este o metodă rapidă de diagnostic pentru evidențierea CMV în urină, lichid de lavaj bronhioloalveolar, biopsii tisulare; decelarea ADN-CMV în celulele infectate, prin PCR, care este o metodă rapidă de diagnostic, sensibilă, dar costisitoare;
- diagnosticul serologic. Anticorpii anti CMV pot fi evidențiați prin: RFC; imunofluorescența indirectă care poate evidenția IgM anti CMV fiind cel mai util test pentru atestarea unei primoinfecții CMV recente; ELISA; hemaglutinare pasivă.

Diagnosticul serologic este util exclusiv pentru confirmarea primoinfecției CMV, fiind total lipsit de importanță în cazul reactivărilor CMV. Primoinfecția CMV este obiectivată fie prin sesizarea unei seroconversii, fie prin evidențierea IgM anti CMV.

TRATAMENT

Antiviralele active pe CMV sunt: Ganciclovirul sau DHPG (Cymevan) şi Foscarnetul (Foscavir). Aceste 2 medicamente sunt indicate numai la imunodeprimați (grefe, SIDA). În SIDA, datorită acțiunii virustatice a acestor preparate se înregistrează un mare număr de recidive la oprirea tratamentului motiv pentru care se impune prelungirea tratamentului atâta timp cât ne permite toxicitatea acestora.

PROFILAXIE

- nu există vaccin anti CMV

- există imunoglobuline specifice anti CMV, utilizate în scop preventiv sau curativ în transplantele de organe.

3.4. INFECȚII CU HHV_6, HHV_7 şi HHV_8

HHV_6, HHV_7, HHV_8 sunt 3 herpesvirusuri umane, recent descoperite, a căror implicare în patologia umană este încă în studiu.

Infecții cu HHV_6

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE

HHV_6 a fost izolat în 1986 de către Salahuddin în limfocitele unor bolnavi de SIDA care aveau sindroame limfoproliferative. În 1988,Yamanishi a izolat HHV_6 din limfocitele a 4 copii care sufereau de roseolă infantum (sau exantemul subit al sugarului).

HHV_6 contine un ADN bicatenar (160 kb) a cărui structura este foarte asemănătoare cu CMV şi HHV_7. El are o anvelopa şi prezinta o mare variabilitate genetică.

Au fost descrise 2 variante de HHV_6: varianta A - izolată numai de la adulți cu SIDA; varianta B - izolată de la copii cu exantem subit.

HHV_6 produce o infecție ubicuitară, majoritatea adulților posedând anticorpi anti HHV_6.

Celulele țintă HHV_6 sunt: limfocitele TCD_4 (având alți receptori decât HIV), limfocitele TCD_8, limfocitele B, monocite-macrofage, celule NK, megacariocite, celulele glandelor salivare.

HHV_6, ca toate herpesvirusurile, produce o infecție cronică latentă caracterizată prin: primoinfecție HHV_6 care apare la sugari (exantemul subit sau roseola infantum), afectează limfocitele circulante şi este urmată de seroconversie. După primoinfectie, HHV_6 persistă în organism în stare latentă în celulele epiteliale ale glandelor salivare, în rinichi şi în celulele mononucleate sanghine.

Reactivarea HHV_6 se produce mai ales în caz de imunodepresie celulară, producând diferite tablouri clinice.

Calea de transmitere este mai ales salivară (HHV_6 persistând în glandele salivare). Transmiterea prin transfuzii de sânge nu a fost dovedită, în timp ce transmiterea prin grefe de organe este certă ca şi pentru CMV. Este posibilă transmiterea transplacentară fără a se cunoaşte încă rolul HHV_6 în patologia congenitală.

Primoinfecția are loc după vârsta de 6 luni, vârsta până la care copilul are anticorpi de la mama. Majoritatea primoinfecțiilor apar în primul an de viață, iar restul până la vârsta de 3 ani, astfel încât 90% din copiii de 4 ani au deja anticorpi HHV_6.

Primoinfecțiile HHV_6 apar de obicei ca mici forme epidemice în colectivitățile de copii mici.

Clinic

a) Primoinfecția HHV_6 este în mod cert reprezentată de exantemul subit al sugarului (ES) boala cunoscută şi sub numele de roseola infantum sau a 6-a boală a copilariei.

ES este o boala benignă care apare la sugar, de obicei în primul an de viață.

Incubația variază între 5 si 15 zile. Debutul este brusc cu febră cu valori mari (40 ^{o}C), care durează 4-5 zile. În momentul normalizarii febrei apare o erupție micromaculopapuloasă, rubeoliformă sau scarlatiniformă, cu elemente de 2-3 mm, localizată mai ales pe gât, trunchi, care se poate extinde şi către membre. Erupția durează maxim 24-48 de ore, după care dispare. Uneori erupția este însoțită de: adenopatii cervicale, discretă faringită, otită, catar digestiv discret (greață, vărsături, diaree).

Deseori febra mare de la debutul bolii, se însoțeşte de convulsii. Se consideră că $^{1}/_{3}$ din convulsiile febrile ale copilului sub 2 ani sunt cauzate de HHV_6.

Recent s-a demonstrat că aceste convulsii nu sunt “pur febrile” şi ca ele s-ar datora unei suferințe SNC (encefalita) cauzate de HHV_6, fapt susținut de prezența ADN-HHV_6 în LCR-ul copiilor cu convulsii în cursul ES.

Evoluția este benignă, autolimitantă, cu vindecare în 6-7 zile (maximum 21 de zile)

La adult, primoinfecția HHV_6 este foarte rară ea fiind exprimată printr-un sindrom mononucleozic sau prin stări febrile cu evoluție rapid favorabilă.

Au fost descrise primoinfecții HHV_6 manifestate prin hepatite (uneori fulminanate) sau meningoencefalite, apărute la adulți imunocompetenti.

b) Infecție persistentă a HHV_6 este asociată de către unii autori cu: sindromul de astenie cronică postinfecțioasă, boli autoimune (colagenoze, sindromul Sjögren), limfoproliferări policlonale atipice (APL), limfoame maligne;

c) La imunodeprimați (SIDA, transplante, limfoame), HHV_6 este agent oportunist important determinând: pneumonii interstițiale severe, hepatite, encefalite, retinite, episoade febrile neexplicate, limfoproliferări maligne. HHV_6 este implicat în fenomenul de rejet al grefei.

Se pare că implicarea HHV_6 în diferitele manifestări clinice la imunodeprimați este subestimată şi se recomandă căutarea acestuia ori de câte ori este posibilă.

Diagnosticul de laborator se bazează pe: izolarea virusului pe culturi celulare, care este dificilă datorită asemănărilor acestuia cu CMV şi HHV_7; decelarea ADN-HHV_6 prin PCR este o metodă sensibilă de diagnostic, care însă nu a intrat în practica curentă; diagnostic serologic (imunofluorescenta, ELISA, reacții de neutralizare, Western blot). Din păcate, pentru moment există cantități mici de antigene virale, motiv pentru care serologia HHV_6 nu este încă foarte accesibilă.

TRATAMENT

In “vitro” Gancyclovirul şi Foscarnetul sunt active pe HHV_6, fiind indicate la bolnavii imunodeprimați.

Infecții cu HHV_7

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE

HHV_7 a fost izolat în 1991 de către Frenkel în limfocitele CD_4 ale unui adult sănătos. Ulterior HHV_7 a fost izolat de la adulți cu sindrom de astenie cronică.

Structura şi caracteristicile HHV_7 nu sunt suficient cunoscute, motiv pentru care majoritatea studiilor asupra HHV_7 sunt seroepidemiologice.

Recent, HHV_7 a fost izolat din limfocitele unui copil care avea tablou clinic tipic de exantem subit (ES).

Acest copil avusese 2 episoade tipice de ES în interval de 2 luni. În timpul primului episod ES s-a izolat HHV_6, iar în al doilea HHV_7. Astfel s-a demonstrat că primoinfecția HHV_7 are acelaşi tablou clinic cu cea HHV_6, fiind reprezentată de ES.

Studiile seroepidemiologice au aratat că seroconversia HHV_7 are loc mai târziu decât cea HHV_6. Totuşi, 75% din copii sub 3 ani poseda anticorpi anti HHV_7, deci primoinfecția HHV_7 are loc tot în primii 3 ani de viață.

Calea de transmitere a HHV_7 pare să fie tot salivară,virusul fiind frecvent izolat în saliva adulților sănătoşi. Sunt posibile şi alte căi de transmitere.

Există actualmente insuficiente date referitoare la celulele țintă, sediul latentei, cauzele reactivării, manifestărilor clinice de reactivare, dar se presupune că există mari similitudini între HHV_6 şi HHV_7 .

Recent s-a demonstrat că HHV_7 ar putea inhiba multiplicarea HIV. Cele două virusuri par să aibe aceeaşi receptori celulari, reprezentați de moleculele CD_4. În acest fel poate apare un fenomen de competiție asupra receptorilor, între HIV şi HHV_7, fapt soldat cu scăderea penetrării HIV în celule şi implicit blocarea replicării acestuia.

Clinic

Dacă primoinfecția HHV_7 este în mod cert reprezentată de un episod de exantem subit (identic cu cel indus de HHV_6) restul manifestărilor clinice HHV_7 sunt mai puțin clare, fiind probabil similare celor HHV_6.

Se pare că HHV_7 are şi el rol de oportunist la imunodeprimați (SIDA, transplante) fiind implicat probabil într-o serie de manifestări clinice ale acestora, implicit în sindroame limfoproliferative.

Multi autori considera ca HHV_7 este responsabil de sindromul de astenie cronică postinfecțioasă.

Diagnosticul de laborator se bazează pe teste serologice similare celor pentru HHV_6.

TRATAMENT

HHV_7 este şi el sensibil in "vitro" la Acyclovir , Gancyclovir şi Foscarnet.

Infecții cu HHV_8

HHV_8 a fost foarte recent descris (1995), fiind numit inițial herpes virus asociat sarcomului Kaposi (KSHV). Sarcomul Kaposi (SK) este cel mai frecvent cancer al bolnavilor cu SIDA afectând 15-20% din aceştia.

Recent, în 1995, Institutul de cercetare a cancerului din Londra, a sugerat etiologia herpetică a SK decelând un nou herpesvirus numit initial KSHV şi etichetat ulterior ca HHV_8.

S-a ratat că peste 55% din bolnavii infectați HIV, la care s-a izolat HHV_8, au sau vor face SK în următoarele luni. La indivizii sănătoşi nu s-a decelat HHV_8, însă el a fost izolat la 52% din

bolnavii SIDA cu SK şi la 8 % din cei fără SK. Sunt necesare studii suplimentare pentru confirmarea acestei ipoteze.

3.5. SINDROMUL MONONUCLEOZIC

Dr. Sorin Ştefan Aramă, dr. Victoria Aramă , Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Sindromul mononucleozic (SMN) este un sindrom citohematologic, plurietiologic, caracterizat prin apariția unor anomalii hematologice **(Tabel 3.3).**

TABEL 3.3 Anomalii hematologice din sindromul mononucleozic	
Leucocitoză	Variabilã în funcție de etiologia SMN
Limfomonocitoză	50 – 80% din totalul leucocitelor (4 000 limfocite/mm3; 1 000 monocite/mm3)
Neutropenie relativă	Inversarea formulei leucocitare în favoarea limfomonocitelor
Limfocite atipice	Limfocite mari (15 – 25 µm), cu citoplasma intens bazofilã, cu aspect limfoblastoid. Prezente întotdeauna în SMN, în proporții variabile
Mielograma	Mãduvã hipercelularã. Celule mononucleare atipice (10%), asemãnãtoare celor din periferie
Eritrocite/Trombocite	Valori şi aspect normale

ETIOLOGIE

Etiologia este foarte variatã. Principalele cauze ale SMN sunt prezentate în tabelele 3.4 şi 3.5

TABEL 3.4 Principalele cauze de sindrom mononucleozic (I)	
1. Infectii virale	Virus Epstein-Barr (VEB) Virus citomegalic (CMV) Virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV/ VIH) Virus rubeolic Virus urlian Adenovirusuri Virus varicelozosterian (VVZ) Virusuri hepatitice
2. Infectii cu protozoare	Toxoplasma gondii
3. Infectii cu bacterii intracelulare	Bruceloza Listerioza Febra tifoida si alte salmoneloze sistemice Rickettsioze (R. sennetsui) Sifilis secundar

4. Recatii imunoalergice la unele medicamente	Fenilbutazonã Hidantoinã Benzodiazepinã Sulfamide PAS
5. Regenerări medulare după:	Agranulocitozã toxicã Aplazie medularã toxicã
6. Criptogenetic (rar)	Virusuri necunoscute?

TABEL 3.5 Diagnosticul etiologic al sindromului mononucleozic	
1. SMN la imunocompetenti fara transfuzii de sânge sau grefe de organ recente	1. Mononucleoza infecțioasă (MNI) 2. Primoinfecția cu virus citomegalic (CMV) 3. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii 4. Primoinfecția cu VIH (HIV) 5. Unele infecții bacteriene cu parazitism intracelular (tabel 1.) 6. Infecții virale (altele decât VEB, CMV, VIH) 7. Unele medicamente (tabel 1) 8. Dupã agranulocitozã sau aplazie medularã, în faza de regenerare
2. SMN la pacienți cu imunodepresie celulară	Primoinfecția sau reactivarea infecției cu CMV
3. SMN dupa transfuzii de sânge sau grefe de organe	Agenți etiologici: - Virus citomegalic (CMV) - Virus Epstein-Barr (VEB) - VIH (HIV) - Virusuri hepatitice

PATOGENIE

Prototipul SMN este **mononucleoza infecțioasã (MNI),** care reprezintă primoinfecția cu virus Epstein-Barr (VEB), o boalã benignã, care afecteazã de obicei tinerii, caracterizatã printr-un mare poliformism clinic (febrã, anginã, adeno-hepato-splenomegalie, erupții) şi însoțitã întotdeauna de un SMN.

VEB **infecteazã unele clone de limfocite B circulante**, care vor fi "imortalizate" (proliferare continuã) şi care vor exprima la suprafața lor antigene virale.

Prezența acestor antigene virale antreneazã **"activarea"** şi **proliferarea unor limfocite T**, care se vor transforma în **limfoblaste**, acestea fiind tocmai **limfocitele atipice (LA)** din SMN.

LA exercitã urmãtoarele acțiuni:

- reduc proliferarea limfocitelor B infectate cu VEB, favorizând vindecarea bolii;
- au acțiune citotoxicã (liticã) asupra limfocitelor B infectate cu VEB;
- realizeazã infiltrate în țesuturile limfoide (adeno-hepato-splenomegalie).

După vindecare, VEB persistă în stare latentă într-un număr redus de limfocite B, de unde poate fi reactivat în condiții de imunodepresie celulară.

I. SINDROM MONONUCLEOZIC LA IMUNOCOMPETENȚI FĂRĂ TRANSFUZII SAU GREFE DE ORGANE RECENTE

1. Mononucleoza infecțioasă

Mononucleoza infecțioasã (MNI) reprezintă **primoinfrecția cu VEB**. Afecteazã de obicei tinerii, fiind transmisã prin salivã ("boala sãrutului").

Tabloul clinic cuprinde febrã prelungitã (10 – 15 zile), anginã pseudomembranoasă trenantă, poliadenopatii, hepatosplenomegalie, erupții cutanate dupã ampicilinã.

SMN tipic este întotdeauna prezent: **leucocitozã** importantã (15.000–20.000/mm3), **limfomonocitozã** (60 – 70%), prezența de **limfocite atipice**, care pot reprezenta până la 30% din totalul limfocitelor circulante, **neutropenie** relativã.

Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- evidențierea anticorpilor heterofili, nespecifici, de tip IgM (aglutinine – R. P. B., H.D.);
- evidențierea anticorpilor specifici anti-EBV.

Anticorpii heterofili, nespecifici, se evidențiazã prin:

- MNI-test (reacție rapidã de aglutinare pe lamã a hematiilor de cal).
- Reacția Paul Bunnel-Hãngãnuțiu-Davidsohn (PBHD), reacție de aglutinare a hematiilor de oaie, semnificativã pentru dignostic la un titru de peste 1/80. Se pozitiveazã dupã a 7-a zi de boalã, uneori mult mai târziu (dupã 2 – 3 sãptãmâni), negativându-se dupã 2 – 3 luni. În 10 – 20% din cazurile de MNI, reacția PBHD rãmâne negativã.

Anticorpii heterofili pot să apară şi în alte situații patologice (boala serului etc.) sau chiar la normali, dar aceşti anticorpi (spre deosebire de cei din MNI) sunt adsorbiți pe extractul de rinichi de cobai (componenta Davidsohn a reacției PBHD).

Anticorpii specific anti-EBV (metodã rezervatã mai ales cazurilor de MNI cu reacția PBHD negativã) se evidențiazã prin **imunofluorescențã**, aceasta fiind metoda cea mai sensibilã şi mai specificã pentru diagnosticul precoce al MNI. Se determinã titrul anticorpilor specifici **IgManti-VCA** (Viral Capsid Antigen), care apar precoce şi persistã câteva luni.

Prin **imunofluorescențã** sau prin **ELISA** se mai pot evidenția în MNI alte 3 tipuri de anticorpi specifici, şi anume:

• anticorpii specifici **IgGanti-VCA**, care apar precoce şi persistã toatã viața;

• anticorpii specifici **anti-EA** (Early Antigen), care apar precoce, dar dispar în 2 – 3 luni;

• anticorpii specifici **anti-EBNA** (Epstein-Barr Nuclear Antigen), care apar tardiv, dupã 2 – 3 luni şi persistãtoatã viața.

Aceste 3 tipuri de anticorpi sunt considerați **markeri de replicare viralã**. Determinarea acestor 3 tipuri de anticorpi nu reprezintã o metodã de rutinã; se foloseşte pentru diagnosticul infecțiilor prelungite sau cronice cu EBV la imunodeprimați, ca şi pentru supravegherea afecțiunilor maligne asociate (limfom Burkitt, carcinom nazofaringian etc.).

2. Primoinfecția cu virus citomegalic

Virusul citomegalic (CMV) face parte din familia herpetoviridae. Se transmite pe cale digestivã, aerianã sau venerianã, precum şi prin transfuzii sau grefe de organ.

Dupã primoinfecție, CMV persistă în organism sub formã latentã, în leucocite şi glandele salivare, putând fi reactivat în condiții de imunodepresie celulară. Dintre adulții sãnãtoşi, 15 – 20% excretã intermitent sau continuu CMV prin urinã, salivã sau secreții genitale.

Tablou clinic. Primoinfecția cu CMV este de obicei asimptomaticã, dar uneori se poate manifesta prin: febrã prelungitã (2 – 4 sãptãmâni), cefalee, mialgii, splenomegalie, mai rar adenopatii superficiale, hepatomegalie sau erupții dupã ampicilinã.

Infecția congenitalã (in utero) cu CMV este forma cea mai gravã de boalã, adesea mortalã, cu afectãri multiviscerale: hepatitã, encefalitã, pneumonie interstițialã, purpurã, corioretinitã, retard psihomotor.

Forma congenitalã a infecției cu CMV mai este cunoscutã sub numele de **boala cu incluziuni citomegalice**.

SMN tipic, numãr normal sau doar uşor crescut de leucocite, limfomonocitozã şi limfocite atipice în proporții variabile.

Infecția congenitalã cu CMV nu se însoțeşte cu SMN.

Diagnosticul etiologic se face prin examene serologice, pentru evidențierea anticorpilor specifici anti-CMV, şi anume:

• determinarea anticorpilor IgM anti-CMV, se face prin imunofluorescență sau fixare de complement.

• Izolarea CMV se poate obține din: leucocite, urinã, salivã sau secreții bronhopulmonare. Diagnosticul etiologic poate fi asigurat şi prin evidențierea în sedimentul urinar a unor celule cu incluziuni caracteristice CMV: celule gigante, cu incluziuni eozinofilice intracelulare şi intracitoplasmice.

3. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii este un protozoar ubicuitar, parazit intracelular, cu tropism pentru sistemul nervos central, retinã şi muşchi, a cãrui gazdã definitivã specificã este pisica. Se transmite la om fie prin ingestia de oochisturi (fructe, legume, mâini murdare, contaminate cu fecalele pisicii infectate), fie prin ingestia de forme chistice (carne crudã sau insuficient preparatã termic, provenitã de la diverse animale). La om, formele chistice pot persiste sub formã latentã în muşchii striați, de unde pot fi reactivate în condiții de **imunodepresie celulară**, rezultând forme severe de boalã (encefalitã, retinitã, miocarditã, pneumonie).

Tablou clinic. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii are loc în copilãrie, fiind de obicei asimptomaticã. Uneori, îmbracã aspectul unei boli ganglionare cronice benigne cu: febrã moderatã, poliadenopatii superficiale indolore persistente, mai evidente laterocervical, splenomegalie, exantem, astenie fizicã persistentã, mialgii, artralgii, fãrã anginã.

Infecția congenitalã (in utero) cu Toxoplasma gondii îmbracã întotdeauna forme severe: encefalomielitã congenitalã fatalã (microcefalie, hidrocefalie, calcificãri cerebrale), malformații

oculare, hepatitã, pneumonii, anasarcã fetoplacentarã, purpurã trombocitopenicã, retard psihomotor etc.

SMN este de obicei **discret**, cu numãr normal sau doar uşor crescut de leucocite, limfomonocitozã moderatã şi limfocite atipice în proporții variabile. Eozinofilia, deseori prezentã, poate ajuta diagnosticul.

Diagnosticul etiologic se face prin reacții serologice specifice, uneori dificil de interpretat. Sunt indispensabile diagnosticului de toxoplasmozã. Anticorpii specifici **IgM anti-Toxoplasma gondii** apar precoce, ating un titru maxim în sãptãmâna a 3-a, dispãrând dupã 4 luni din momentul infectant. Evidențierea acestor anticorpi se face prin reacții de aglutinare directã, imunoflurescențã indirectã (test Remington) sau ELISA. Prezența lor atestã o infecție recentã, dar absența lor nu exclude acest diagnostic. Anticorpii specifici **IgG anti-Toxoplasma gondii** apar în sãptãmâna a 2-a, ating un titru maxim dupã 2 luni (300 – 3.000 U.I./ml), apoi descresc lent, persistând toatã viața într-un titru redus (10 –200 U.I./ml). Studierea în paralel a celor 2 tipuri de anticorpi IgM şi IgG permite stabilirea diagnosticului de toxoplasmozã, precum şi precizarea evolutivitãții şi a date aproximative a momentului infectant.

În **Tabelul 3.6** se prezintã o schemã de interpretare a examenelor serologice în toxoplasmozã.

Izolarea parazitului Toxoplasma gondii prin inocularea la şoareci a unor fragmente tisulare (placentã) sau la examenul histopatologic al biopsiilor este dificilã şi fãrã interes diagnostic.

TABEL 3.6 Interpretarea examenlor serologice în toxoplasmozã

IgG	**IgM**	**Interpretare**	**Repetarea reacțiilor serologice**
10 UI	Negativ	Subiect neinfectat, neprotejat	Supraveghere serologicã lunarã, în caz de sarcinã
10 – 300 UI	Negativ	Infecție veche, subiect protejat	Inutilã
300–3.000 UI	Negativ	Infecție evolutivã, subiect infectat în urmã cu 2 – 4 luni	Indispensabilã pentru urmãrirea titrului de anticorpi
0 – 300 UI	Pozitiv	Infecție evolutivã, foarte recentã	Indispensabilã pentru urmãrirea titrului de anticorpi
300– 3.000 UI	Pozitiv	Infecție evolutivã recentã	Indispensabilã pentru urmãrirea titrului de anticorpi

4. Primoinfecția cu VIH (HIV)

Dupã 2 – 8 sãptãmâni de la momentul infectant cu VIH (HIV), în 20% din cazuri, apare un **tablou clinic**, care sugereazã primoinfecția: febrã (30 – 400C), astenie fizicã, cefalee, mialgii, artralgii, anginã, micropoliadenopatie, splenomegalie, RASH cutanat, mai rar meningitã limfocitarã.

SMN este discret sau franc, deseori cu creşterea transaminazelor.

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea seroconversiei VIH (HIV), care are loc la 8 – 12 săptămâni după momentul infectant.

5. Alte condiții etiologice care pot genera apariția unui SMN

Unele infecții bacteriene cu parazitism intracelular facultativ, unele infecții virale (altele decât cu VEB, CMV sau VIH [HIV]), unele medicamente, ca şi faza de regenerare după o agranulocitoză sau aplazie medulară pot determina apariția unui SMN.

II. SINDROM MONONUCLEOZIC LA PACIENȚI CU IMUNODEPRESIE CELULARĂ

La imunodrepimați prin infecție cu VIH (HIV), limfoame hodgkiniene sau nehodgkiniene, corticoterapie, chimioterapie, transplante etc., principala cauză de SMN este reprezentată de **primoinfecția severă sau reactivarea infecției cu virus citomegalic.**

Tablou clinic: febră prelungită (uneori cu caracter septicemic) şi multiple afectări viscerale (pneumonie interstițială, hepatită, colită sau esofagită ulcerativă, encefalită, retinită etc.). evoluția este întotdeauna gravă cu letalitate foarte mare.

SMN apare inconstant, este discret, deseori fiind însoțit de anemie, neutropenie, trombocitopenie.

Diagnosticul etiologic este dificil (Primoinfecția cu CMV).

III. SINDROM MONONUCLEOZIC DUPĂ TRANSFUZII DE SÂNGE SAU GREFE DE ORGAN

După 15 – 30 zile de la o transfuzie abundentă cu sânge proaspăt, o intervenție chirurgicală pe cord deschis cu circulație extracorporeală, precum şi după grefe de organ (rinichi, măduvă), poate să apară un SMN.

Agenții etiologici ai SMN posttransfuzionale sunt: CMV (cel mai frecvent întâlnit), VEB, VIH (HIV), virusurile heaptitice B, C şi D.

Tablou clinic: febră prelungită, şi/sau adeno-hepato-splenomegalie. **SMN** tipic.

Mecanismul, prin care apare SMN posttransfuzional cu CMV, este neclar; există următoarele ipoteze:

• Primoinfecția cu CMV la transfuzat, produsă de leucocitele infectate cu CMV din sângele donatorului;

• Reactivarea CMV latent la receptor, ca urmare a reacțiilor imune secundare transfuziei.

Evoluția SMN posttransfuzional este spontan favorabilă în câteva săptătmâni.

Diagnostiul etiologic (Primoinfecția cu CMV).

4. INFECȚII RESPIRATORII

4.1. VIROZE RESPIRATORII

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

GENERALITĂȚI

Virozele respiratorii determină o morbiditate foarte mare în zonele temperate şi reprezintă peste 50% din bolile acute dintr-un an. Ele afectează în special copiii care fac 6 –7 episoade pe an; ele reprezintă 60 – 70% din morbiditatea anuală la copii.La adulți determină aproximativ 75% din acutizările BPOC.

Infecțiile respiratorii virale repetate pot duce la bronşectazii, scleroemfizem pulmonar, astm bronşic. De asemeni unele virusuri (adenovirusuri) au potențial oncogen.

ETIOLOGIE

Există peste 200 de virusuri cu tropism respirator din care mai importante sunt:

a) virusuri cu afinitate primar respiratorie: v. gripale, v. paragripale, adenovirusuri (42 de tipuri), v. sincițial respirator, reovirusurile, rinovirusurile, coronavirusurile. Aceste virusuri se multiplică în celulele tractului respirator şi determină o boală cu simptomatologie predominant respiratorie.

b) virusuri cu afinitate secundar respiratorie – enterovirusuri : v. poliomielitic, v. coxsackie A, B, v. echo.

c) virusuri cu poarta de intrare respiratorie, dar care determină **boli generale**: v. rubeolic, v. rujeolic, v. urlian, v. varicelo-zosterian, v. citomegalic, v. mononucleozei infecțioase.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aceste virusuri pătrund în celulele tractului respirator preferențial pe segmente – căi aeriene superioare şi inferioare, determinând anumite particularități ale afecțiunilor respiratorii. De exemplu rinovirusurile se localizează la nivelul mucoasei nazale, iar virusul sincițial respirator la nivelul bronhiolelor.

Virusurile se multiplică în celulele mucoasei respiratorii, unde distrug epiteliul şi scad rezistența locală. Leziunile epiteliului respirator constituie poartă de intrare pentru bacterii.

Cea mai importantă linie de apărare a organismului față de aceste virusuri este dată de imunoglobulinele A secretorii şi producția locală de interferon.

SPECTRU CLINIC

Spectrul clinic ale virozelor respiratorii este foarte larg.

De asemenea trebuie avut în vedere că acelaşi virus poate determina mai multe sindroame clinice, iar acelaşi sindrom clinic poate fi determinat de mai multe virusuri.

Se utilizează de obicei **clasificarea în funcție de segmetul tractului respirator predominant afectat**:

- Infecții ale căilor aeriene superioare: rinita acută, faringita, amigdalita, febra faringo-conjunctivală, laringita, epiglotita, laringo-traheo-bronşita.
- Infecții ale căilor aeriene inferioare: bronşita acută, bronşiolita acută, pneumonia.
- Infecții ale întregului tract respirator: gripa.

1. Conjunctivite virale – adenovirusurile tip 3, herpesvirusurile, v. rujeolic.
2. Cheratite şi cherato-conjunctivite – adenovirusuri tip 3, 6, 7 ,8, herpesvirusuri.
3. Rinită (coriză) acută – rinovirusuri; coronavirusuri; adenovirusuri; virusuri paragripale; virusuri ECHO. Este caracterizată clinic de faringită uşoară, tuse seacă, indispoziție.

4. Faringita acutã – reovirusuri, coronavirusuri, adenovirusuri tip 3, 4, 7, 14, v. gripale, v. paragripale, enterovirusuri. Se caracterizează prin faringe congestiv, granulos, amigdale tumefiate, uneori cu depozite opaline.

5. Febra faringo-conjunctivalã este produsã de adenovirusurile tip 3 şi 7. Clinic se manifestã prin febrã 3-4 zile, adenitã cervicalã, rinofaringitã, hiperemie conjunctivalã.

6. Herpangina este determinatã de v. coxsackie A9 şi se caracterizează prin eritem faringian cu microvezicule.

7. Laringita acutã obstruantã (crup viral) poate fi produsã de v. paragripale, gripale, coxsackie A9, adenovirusuri tip 2, 3, 4, 7, 14., v. sincițial respirator, v. rujeolic, v. varicelos.

8. Laringo-traheita obstruantã cu aceeaşi etiologie.

9. Bronşita acutã poate fi determinatã de orice virus cu tropism respirator.

10. Bronşiolita acutã (catar sufocant) este produsã de v. sincițial respirator în 60% din cazuri, adenovirusuri, v. gripale, v. paragripale.

11. Pneumonie interstițialã este determinatã de adenovirusuri tip 1, 2, 3, 4, 5, v. sincițial respirator la sugari, v. gripale şi paragripale.

12. Pleurodinia şi mialgia epidemicã este produsã de v. coxsackie B şi se caracterizează prin dureri musculare şi toracice marcate.

13. Boalã febrilã de tip gripal poate fi produsã de v. gripale, adenovirusuri, enterovirusuri. Este caracterizatã de cefalee, dureri musculare, astenie, indispoziție, prostrație uneori, iar sindromul cataral respirator este foarte discret.

14. Boalã febrilã cu exantem rubeoliform sau rujeoliform poate fi determinatã de adenovirusurile 4, 7, coxsackie şi v. ECHO.

15. Infecții latente persistente la imunodeprimați (HIV) pot fi produse de v. herpes simplex, v. varicelo-zosterian, v. citomegalic, adenovirusuri.

16. Limfadenita mezentericã este determinatã de adenovirusuri tip 2, 3, 5. Se caracterizează prin dureri abdominale intense, simulând abdomenul acut.

17. Gastroenterite virale pot apărea în infecții cu adenovirusuri.

COMPLICATII

Complicatiile care pot apare în virozele respiratorii sunt: insuficiențã respiratorie acutã în crupul viral, bronşiolita acutã, pneumonia severã, edematoasã sau prin suprainfecții bacteriene: otite, sinuzite, bronhopneumonii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date epidemiologice, clinice şi de laborator.

Diagnosticul de laborator este limitat de faptul cã izolarea şi cultivarea virusurilor este foarte costisitoare, iar rezultatele se obțin târziu. Identificarea cu precizie a virusului implicat nu este de ajutor în tratamentul acestor afecțiuni, decât în foarte rare cazuri. Se utilizează, de obicei, testele serologice, care sunt mai ieftine şi mai rapide decât cele virusologice: ELISA, RFC, HAI, teste cu anticorpi fluorescenți. Examenele paraclinice complementare, care sunt orientative, sunt: hemoleucograma, examene radiologice, examene citologice, examene histopatologice.

Totuşi numai la 60% din virozele respiratorii poate fi stabilitã cu certitudine etiologia, chiar folosind toate mijloacele de diagnostic.

PROGNOSTIC

Prognosticul este, în marea majoritate a cazurilor, favorabil. Prognostic sever au crupul viral şi bronşiolita acutã .

TRATAMENT

Tratamentul etiologic poate fi aplicat în foarte puține cazuri: gripa, infecția cu v. sincițial respirator, v. herpetice.

Tratamentul este în general simptomatic: antitermic, antiinflamator, antitusiv sau mucolitic şi expectorant etc.

De asemenea tratamentul trebuie adaptat formei clinice a bolii. În formele severe se face tratament patogenic cu glucocorticoizi pe cale parenteralã, de susținere a funcțiilor vitale, de reechilibrare hidroelectroliticã.

PROFILAXIE

Având în vedere multitudinea virusurilor implicate, o profilaxie specificã este greu de realizat. Vaccinarea este utilizatã în cazul anumitor boli, cu etiologie bine precizatã: gripa, rujeola, rubeola, varicela, oreionul şi este în curs de cercetare pentru alte afecțiuni: guturaiul, infecțiile paragripale, infecția cu v. sincițial respirato. În cazul virozelor respiratorii profilaxia se bazeazã pe mãsuri nespecifice :

- Evitarea surselor de infecție, şi evitarea în cursul epidemiilor a aglomerației.
- Limitarea cãilor de transmitere prin mãsuri de igienã personalã (folosirea batistelor individuale, de unicã folosințã, purtarea mãştilor de cãtre personalul medical).

4.1.1. RÃCEALA COMUNÃ (GUTURAIUL)

DEFINIȚIE

Guturaiul sau "rãceala comunã" este un sindrom cataral uşor, autolimitat, determinat de o multitudine de virusuri. Este cea mai frecventã boalã acutã. Foarte rar se poate complica cu infecții bacteriene ale sinusurilor şi urechii medii.

ETIOLOGIE

Virusurile care determinã guturaiul fac parte din **5 familii**: myxovirusuri, paramyxovirusuri, adenovirusuri, picornavirusuri şi coronavirusuri.

Rinovirusurile, care fac parte din familia picornavirusuri, produc aproximativ 40% din guturaiul adulților şi 5% din cel al copiilor. Ele au 100 de serotipuri. Rinovirusurile sunt virusuri ARN, de dimensiuni foarte mici, rezistente la eter şi care sunt inactivate la pH scãzut.

Coronavirusurile reprezintã peste 10% din cauzele " rãcelilor" şi au cel puțin 3 serotipuri. Aceste virusuri au la exterior o proiecții aciculare cu aspect de coroanã şi au dimensiuni mari.

Din cadrul **paramyxovirusurilor**, sunt implicate în etiologia corizei v. paragripale(4 serotipuri) şi v. sincițial respirator (2 serotipuri).

V. gripale(3 tipuri) şi adenovirusurile(47 serotipuri) pot şi ele produce sindroame catarale nazale.

Enterovirusurile, care sunt picornavirusuri, şi alte virusuri care produc exanteme caracteristice (v. rubeolic, v. rujeolic, v. varicelos) pot determina de asemenea coriză acută. Aproximativ 25- 30% din cazurile de guturai rămân de etiologie neprecizată.

EPIDEMIOLOGIE

Virusurile respiratorii care produc guturaiul sunt răspândite pe tot globul.

Infecțiile căilor aeriene superioare au incidența maximă în sezonul rece, în zonele temperate. Rinovirusurile predomină toamna şi primăvara, iar coronavirusurile toamna târziu şi iarna. Copiii fac 5-7 episoade pe an, iar adulții 4-5 episoade pe an.

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav. Rezervorul de virusuri este reprezentat de copii mici.

Transmiterea bolii se face prin aerosoli, obiecte contaminate. Copii vin în contact cu virusurile la şcoală sau la grădiniță şi le transmit apoi membrilor familiei.

Contagiozitatea este ridicată şi durează o săptămână. Eliminarea virusurilor este maximă în perioada semnelor clinice maxime.

Receptivitatea este generală şi nu este influențată de expunerea la frig. Oboseala şi privarea de somn par să fie factorii favorizanți, iar la femei perioada menstruală.

Rezistența la reinfecție este dată de anticorpii locali Ig A, de la nivelul mucoasei nazale.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Virusurile respiratorii invadeză mucoasa nazală şi determină stimularea secreției de mucus din celulele epiteliele columnare. Aceste celule conțin antigenul viral. Examinarea la microscopul optic şi electronic arată lipsa distrucției tisulare spre deosebire de leziunile care apar în gripă.

De asemenea o serie de mediatori biologici (bradikinina, prostaglandina, histamina, interleukina 1) şi unele reflexe neurologice mediate parasimpatomimetic au rol în patogenia guturaiului.

Leziunile produse de virusuri la nivelul mucoasei respiratorii pot favoriza suprainfecția bacteriană.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 1-5 zile.

Perioada de stare se caracterizează prin rinree, strănut, dureri faringiene, răgușeală, tuse seacă,cefalee, fără febră. Simptomele durează 4 zile în medie.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt reprezentate de suprainfecțiile bacteriene : otite, sinuzite, angine bacteriene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează **pe date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator**.

Diagnosticul de laborator cuprinde examenele paraclinice uzuale: hemoleucogramă, exudat faringian care sunt utile în diagnosticul diferențial cu boli bacteriene sau boli virale cu modificări

hematologice caracteristice (mononucleoza infecțioasã), radiografii pulmonare sau ale sinusurilor pentru identificarea complicațiilor, teste virologice de cultivare şi izolare a virusurilor, care sunt costisitoare şi nu sunt ztilizate de rutinã. Rinovirusurile se cultivã pe celule pulmonare de embrion uman, coronavirusurile nu pot fi cultivate, myxo- şi paramyxovirusurile se cultivã pe celule renale de maimuță rhesus, iar v. sincițial respirator pe celule Hep 2, teste serologice pe seruri perechi (în faza acutã a bolii şo la 3 sãptãmâni) sau teste rapide cu anticorpi fluorescenți.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu infecții bacteriene ale cãilor aeriene superioare : anginã cu streptococ β hemolitic grup A, angina Vincent, difteria sau cu alte afecțiuni virale : gripa, mononucleoza infecțioasã, rujeola etc sau cu alte afecțiuni: rinita alergicã, rinita vasomotorie.

PROGNOSTIC

Prognosticul este favorabil fiind o boalã autolimitatã .

TRATAMENT

Tratamentul este simptomatic: local vasoconstrictoare (ser efedrinat 1%) timp de 3-4 zile. Folosirea prelungitã produce rebound. De asemenea se administreazã antitusive, dezinfectante faringiene, antialgice.

Tratamentul antibiotic este indicat numai în cazurile complicate cu suprainfecții bacteriene.

Tratamentul local cu interferon α2 recombinant a dus la scãderea eliminãrii virusurilor în secrețiile nazale, dar nu a oprit evoluția bolii.

Identificarea receptorilor celulari pentru rinovirusuri a adus noi speranțe, dar tratamentul antiviral cu blocanți ai receptorilor capsidici nu a dat rezultate.

PROFILAXIE

Profilaxia specificã este în impas datoritã numãrului mare de virusuri implicate.

Se aflã în studiu administrarea de interferon local care s-a dovedit a fi eficace prin administrarea la membrii familiei contacți ai bolnavului, ceea ce a dus la scãderea incidenței cazurilor în rândul contacților.

Profilaxia nespecificã de respectare a normelor de igienã personalã este de asemenea utilã.

4.1.2. GRIPA (INFLUENZA)

DEFINIȚIE

Gripa este o boalã acutã, autolimitatã de obicei, determinatã de virusurile gripale, caracterizatã clinic prin manifestãri respiratorii şi generale severe, iar epidemiologic prin mare contagiozitate cu apariția de epidemii sau pandemii în sezonul rece.

Gripa are douã aspecte importante: caracterul epidemic şi mortalitatea generalã crescutã prin complicații pulmonare ("excesul de mortalitate").

Gripa este cea mai importantã virozã respiratorie prin prevalențã şi severitate.

V. gripale pot produce sindroame clinice asemãnãtoare altor virusuri respiratorii: guturai, faringitã, crup, traheobronşitã, bronşiolitã, pneumonie. De asemenea alte virusuri, cum ar fi rinovirusurile, adenovirusurile, v. sincițial respirator pot produce un sindrom pseudogripal.

ETIOLOGIE

Virusul gripal sau **myxovirus influenzae** face parte din **genul Influenza virus, familia Orthomyxoviridae.** Există 3 tipuri de v. gripale A, B, C clasificate în funcție de tipul antigenic de ribonucleoproteină din structura virionului.

Virionul este sferic şi are un diametru de 80 – 100 nanometri.

Structura virusului gripal este reprezentată de învelişul viral şi nucleocapsida virală:

a) învelişul este format dintr-un bistrat lipidic, care prezintă la exterior două tipuri de glicoproteine cu aspect de proeminențe aciculare: hemaglutinina (H) şi neuraminidaza (N).

Hemaglutinina este o glicoproteină aflată la suprafața virusului care determină aglutinarea eritrocitelor umane. Ea are rol în ataşarea virusului de membrana celulei gazdă.

Hemaglutinina este un antigen major al virusului gripal. Ea are doi determinanți antigenici: unul comun de subtip şi unul specific de tulpină. Hemaglutinina poate prezenta variații antigenice. Ea determină apariția anticorpilor specifici antihemaglutinina cu rol protector, de inhibare a inițierii infecției şi a fenomenului de hemaglutinare (HAI).

Neuraminidaza este cea de-a doua glicoproteină importantă de la suprafața virusului gripal. Ea determină liza legăturilor acidului neuraminic din mucusul tractului respirator, favorizând astfel ataşarea virusului. De asemenea are rol în eliberarea virionului din celula infectată. Ea conferă infecțiozitate şi capacitatea de a se răspândi rapid de la o celulă la alta a virusului.

Este şi ea un antigen major al virusului gripal şi prezintă doi determinanți: unul comun de subtip şi unul specific de tulpină. Anticorpii care apar față de neuraminidază nu sunt neutralizanți, dar limitează severitatea infecției.

Cele două glicoproteine au mai multe subtipuri în funcție de care fiecare tip de virus gripal se împarte în subtipuri. De exemplu pentru tipul A există 3 subtipuri de hemaglutinină notate H_1, H_2, H_3. şi 2 subtipuri de neuraminidază notate N_1 şi N_2.

Proteina M (matrix) este situată pe fața internă a bistratului lipidic şi are rol în asamblarea virionului în interiorul celulei gazdă.

b) **nucleocapsida** conține materialul genetic viral (ARN) şi polimerazele virale. Ea reprezintă antigenul specific de tip după care se clasifică virusurile gripale în cele 3 tipuri (A, B, C). La nivelul genomului viral în cursul asamblării virionului pot apare rearanjări ale segmentelor de ARN viral cu apariția variațiilor antigenice.

Denumirea tulpinilor de virus gripal după:

• tipul antigenic al ribonucleoproteinei (A, B, C);

• originea geografică (țară, localitate);

• numărul de ordine;

• anul primei izolări;

• subtipul de hemaglutinină şi neuraminidază.

De exemplu: A/England/42/72 (H_3N_2).

Virusul gripal are **activitate toxică** evidențiată prininoculări la animale, la care apar manifestări caracteristice: leucopenie, neutropenie, miocardită.

Cultivarea virusului se poate face pe ou embrionat sau pe celule renale de maimuță Rhesus.

Virusul gripal poate fi distrus de: luminã, razele UV, uscăciune, agenţi chimici (fenol, formol), agenţi oxidanţi, cãldurã.

EPIDEMIOLOGIE

Virusul gripal este caracterizat printr-o mare frecvenţã a variaţiilor antigenice: anuale în cazul tipului A, mai rar în cazul tipului B şi niciodatã în cazul tipului C.

Modificãrile antigenice duc la apariţia de variante ale virusului gripal faţã de care populaţia prezintã un grad scãzut sau nu prezintã imunitate, determinând apariţia epidemiilor şi pandemiilor. Variaţiile antigenice pot apare la nivelul oricãrei proteine virale, dar sunt mai frecvente la nivelul H şi N.

Variaţiile antigenice apar prin douã mecanisme:

1. antigenic "drift" (alunecare)-sunt modificãri relativ minore ale antigenelor virale în cadrul unui subtip. Ele apar prin mutaţii la nivelul genelor care codificã H sau N determinând modificãri ale structurii acestor proteine (de obicei unul sau doi aminoacizi). Faţã de acest nou virus existã o imunitate parţialã astfel cã este favorizatã transmiterea lui faţã de virusul vechi şi apar **epidemiile.**

2. antigenic "shift" (salt) sunt modificãri majore ale antigenelor virale cu apariţia unui nou virus pentru care nu existã imunitate. Apar prin introducerea unui nou segment de ARN, ceea ce duce la apariţia unei noi glicoproteine de suprafaţã; noul segment apare prin rearanjare geneticã. Aceasta se poate obţine în laborator pe culturi celulare şi este necesar pentru realizarea vaccinului. In naturã rearanjarea geneticã are loc la o gazdã intermediarã, de obicei porcul, prin rearanjare geneticã între virusul gripal uman şi virusul gripal aviar. Acest nou virus poate determina apariţia **pandemiilor**.

Epidemia de gripã are un aspect caracteristic: incidenţa creşte rapid într-o regiune (localitate, oraş, ţarã), atinge un vârf epidemic în 2– 3 sãptãmâni şi descreşte treptat în 5 – 6 sãptãmâni. Ea se opreşte înaintea infectãrii tuturor celor receptivi.

Primul indiciu al apariţiei unei epidemii de gripã este creşterea numãrului de boli febrile respiratorii la copii, apoi creşte incidenţa la adulţi, apoi creşte numãrul de internãri pentru pneumonii, acutizarea bolilor pulmonare cronice, crup, insuficienţã cardiacã congestivã. Cel mai specific indicator al epidemiei de gripã este creşterea numãrului de decese prin pneumonie (excesul de mortalitate), dar este un indicator tardiv. În zonele tropicale cazurile de gripã apar pe tot parcursul anului.În zonele temperate epidemiile apar în sezonul rece (decembrie – aprilie). De obicei cuprind 10-30% din populaţie.

Epidemiile pot fi determinate de tipul A, la 2-3 ani sau de tipul B, la 4-6 ani.

Pandemiile de gripã sunt determinate de un virus nou, pentru care nu existã imunitate. Toate pandemiile din acest secol au început în China de unde s-au rãspândit spre Est şi spre Vest. În China, virusul gripal este izolat de la bolnavi pe tot parcursul anului şi locuind împreunã omul, porcii şi pãsãrile favorizeazã reasamblarea geneticã a virusurilor gripale umane şi aviare la porc.

Pandemiile apar la 20-40 de ani şi cuprind 50-75% din populaţie. Din 1510 au fost 31 de pandemii. În secolul nostru au fost 5 pandemii în 1900, 1918 (când au fost 21 milioane de morţi), 1957(determinate de subtipul A_1 H_2N_2), 1968 (determinatã de varianta Hong Kong H_3N_2), 1977.

Sursa de infecţie este omul bolnav(infecţii aparente sau inaparente) sau purtãtorul sãnãtos.

Calea de transmitere este reprezentatã de secreții nazale (picãturile Pflügge)-transmitere directã şi de obiecte proaspãt contaminate- transmitere indirectã.

Contagiozitatea este foarte mare şi dureazã 3-5 zile.

Receptivitatea este generalã.

Imunitatea este reprezentatã de:

- Imunitate specificã de tip prin anticorpi fixatori de complement,
- Imunitate prin anticorpi hemaglutinoinhibanți (HAI) care sunt evidențiați prin reacția Hirst,
- Imunitatea prin imunoglobuline A secretorii asociatã cu producția localã de interferon (acțiune virulicidã).

Imunitatea la sugar este asiguratã de anticorpii materni transplacentari.

Mortalitatea prin gripã este mare la persoanele cu risc: extremele de vârstã (copii şi vârstnici), bolnavii cronici pulmonari, cardiaci, hepatici, diabetici şi gravide.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICÃ

Poarta de intrare este reprezentatã de mucoasa cãilor respiratorii.

Virusul se multiplicã în epiteliul respirator şi rezultã inflamația cãilor respiratorii cu: edem submucos, infiltrat cu celule mononucleare, distrugerea celulelor epiteliale ciliate, necroza epiteliului bronşiolar şi alveolar.

Starea toxicã generalã este consecința revãrsãrii în sânge a produşilor de dezintegrare celularã determinând: febrã înaltã (40^{0}C), cefalee frontalã, dureri musculare marcate, curbaturã, astenie, adinamie.

Pot apare leziuni multiple de organe: miocarditã, sindrom Reye (degenerescențã hepaticã şi encefalopatie), insuficiențã suprarenalã.

TABLOU CLINIC

Incubația în gripã dureazã 1 – 3 zile (24 h – 4 zile).

Debutul este brutal cu: frison, febrã, cefalee, mialgii, astenie, adinamie. Poate exista un debut apoplectiform prin miocarditã, mai frecvent la tineri, cu lipotimie, colaps, deces în 24 – 48 ore.

Perioada de stare este caracterizatã de manifestãri generale toxice (febrã, facies congestionat, conjunctive injectate, cefalee frontalã intensã, caracteristicã, cu dureri ale globilor oculari, curbaturã, astenie, adinamie), manifestãri respiratorii (care pot lipsi):catar nazal, congestie faringianã "în bandã",laringotraheitã (arsuri retrosternale, rãguşealã, tuse chinuitoare, seacã), bronşitã (raluri bronşice difuze, dureri toracice difuze), manifestãri cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune, zgomote cardiace asurzite, modificarea undei T pe ECG), tulburãri digestive (inapetențã, greațã, vãrsãturi, limbã saburalã, uscatã "de porțelan", creşterea transaminazelor), tulburãri renale (albuminurie uşoarã, tranzitorie, hematurie discretã), manifestãri hematologice (în formele severe: epistaxis, hemoptizii, menstrã prelungitã).

Perioada de convalescențã se caracterizeazã prin scãderea febrei în 3 – 5 zile, transpirații abundente, profuze, astenie cu anergie, receptivitate crescutã la infecții bacteriene.

COMPLICAȚII

Complicațiile respiratorii care apar în gripã sunt: laringita acutã obstruantã (crup), bronşiolita capilarã (gravã, letalã la copii mici şi bãtrâni), pneumonie edematoasã cu aspect de edem

pulmonar acut infecțios (insuficiență respiratorie, facies heliotropic – cianoză lilas, colaps, tuse cu expectorație mucosanguinolentă, raluri subcrepitante, apare la 24 h de la debut), pneumonie de suprainfecție bacteriană cu Haemophilus influenzae, pneumococ, streptococ, stafilococ, Klebsiella, acutizarea BPOC.

Complicațiile cardio-vasculare prezente în gripă sunt: colaps, miocardită de gravitate variabilă, până la moarte subită, insuficiență circulatorie periferică.

Complicațiile neurologice: encefalită prin congestie masivă cerebrală, mielită, paralizii de nervi periferici, sindrom Reye.

Sindromul Reye este o complicație a gripei ,dar şi a altor infecții virale tratate cu aspirină (dar şi fără) ,care apare la copii între 2 şi 16 ani,cu mortalitate mare (10-40 %).Clinic inițial apar simptome de IACRS, grețuri, vărsături. După 1-2 zile apar tulburări de conştiență: letargie, delir, obnubilare, convulsii, stop respirator, hepatomegalie. Examenele de laborator arată :amoniemie (peste 300 µg/dl risc mare de deces şi sechele neurologice), hipoglicemie, creşterea transaminazelor, CPK,LDH, hipoprotrombinemie; puncția lombară este de obicei normală.

Alte complicații care pot greva evoluția gripei sunt: otită, angină, sinuzită, orhită, tiroidită, nevrită optică, nevrită auditivă, parotidită, rabdomioliză acută (mialgii, mioglobinurie, creşterea enzimelor musculare).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator** (de obicei teste serologice).

Diagnosticul de laborator cuprinde :

Hemoleucograma arată: leucopenie cu limfocitoză, hipo sau aneozinofilie.

Izolarea virusului se poate face din exudatul nazal, faringian sau spută pe culturi celulare (ou embrionat) unde se evidențiază efectul citopatic sau se face identificarea virusului gripal prin hemadsorbție.

Diagnosticul serologic pe seruri perechi se face cu: reacția de hemaglutinoinhibare (reacția Hirst), reacția de fixare a complementului, imunofluorescență cu anticorpi marcați (rapid), ELISA, Polymerase chain reaction.

Rinocitodiagnosticul gripei constă în evidențierea celulelor epiteliale cilindrice degenerate, descuamate, provenind din epiteliul mucoasei nazale. Evidențierea acestor celule se face pe amprente din secrețiile meatului inferior nazal care se colorează cu colorația Pavlovski şi se examinează la microscipul optic. Astfel se pun în evidență incluziile gripale, care sunt structuri ribonucleice. Testul este pozitiv la 80% din cazurile de gripă.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu alte viroze respiratorii, precum şi cu alte boli febrile.

PROGNOSTIC

Prognosticul formei simple de boală este favorabil.

Formele hipertoxice evoluează spre exitus.

Prognosticul este rezervat la anumite categorii de bolnavi ("cu risc crescut"): gravide, sugari, tarați (boli cronice pulmonare, cardiovasculare, hepatice).

Gripa complicatã cu suprainfecții bacteriene are, de asemenea, prognostic sever.

TRATAMENT

Gripa se izoleazã la domiciliu, fiind o boalã din grupa B, spitalizarea este obligatorie la grupele de risc şi în cazul formelor complicate.

Tratamentul etiologic constã în administrarea de amantadinã(200mg inițial, apoi 100mg x 2 pe zi 3-5 zile) şi rimantadinã, care sunt virostatice şi sunt eficiente mai ales în profilaxia infecției cu v. gripal A_2 (previne intrarea virusului în celulã). Ele au o serie de reacții adverse care le fac greu de acceptat de cãtre bolnavi: amețeli, hipotensiune, excitație neuropsihicã, tulburãri digestive.

Tratamentul imunomodulator cu interferon sau isoprinosinã (stimulant al producerii de interferon la nivelul mucoasei nazale) nu a dat rezultate mulțumitoare.

Tratamentul simptomatic cu antipiretice, antialgice (nu aspirinã) este util pentru ameliorarea stãrii generale.

Tratamentul antibiotic este indicat numai la extremele de vârstã, persoane tarate şi în formele complicate de boalã.

În formele grave este necesarã reanimarea şi terapia intensivã, corticoterapia, tratamentulde reechilibrare hidroelectroliticã şi acido-bazicã.

PROFILAXIE

Profilaxia **specificã** constã în vaccinare antigripalã sau chimioprofilaxie. Vaccinurile aflate în uz pot fi cu virus viu inactivat, cu virus viu atenuat sau cu antigene virale obținute prin recombinare geneticã.

Vaccinul antigripal cu virus inactivat este cel utilizat în prezent pe scarã largã. El conține cel puțin douã tipuri de virusuri A şi B şi tipurile care au circulat în sezonul anterior.

Indicațiile vaccinãrii: persoanele cu risc crescut de infecție sau risc crescut de a face forme severe, sau persoane care pot transmite boala grupelor de risc (vârsta peste 65 ani, copii, boli cronice pulmonare şi cardiopulmonare,, diabet zaharat, astm bronşic, disfuncții renale, hemoglobinopatii, imunodeprimați, persoane care primesc tratament cu aspirinã prelungit), medici, asistente, infirmiere etc.

Contraindicațiile vaccinãrii: persoane cu hipersensibilitate la proteina de ou (la cei cu risc crescut se poate face desensibilizarea).

Eficacitate: 67 – 92%, scade frecvența formelor severe, scade numãrul internãrilor. La bolnavii aflați în tratament citotoxic pentru neoplasme, cu insuficiențã renalã titrul anticorpilor dupã vaccinare este scãzut.

Administrare: la adulți o dozã intramuscular; eventual rapel peste o lunã la cei aflați în tratament citotoxic sau hemodializați. La copii, jumãtate din doza adultului la o administrare; se fac douã administrãri la interval de o lunã.

Reacții adverse: 5% din cei vaccinați au reacții locale, 1–2 % febrã (mai frecvent la copil), 1/100 000 pot prezenta sindrom Guillain Barré (dintre aceştia 5% decedeazã, 5 – 10% rãmân cu sechele neurologice severe).

Vaccinul cu virus viu atenuat este încã în studiu. Acest vaccin are avantajul administrãrii intranazale. El poate da forme uşoare de boalã, dar nu şi la contacții celor vaccinați. Determinã apariția anticorpilor nazali şi serici. Nu poate fi administrat la copii, gravide, tarați.

Chimioprofilaxia se poate face cu amantadinã sau rimantadinã. Amantadina se administreazã în doze de 100mg x2 zilnic.

Profilaxia nespecificã constã în mãsuri generale de igienã personalã şi colectivã, educația populației. Pentru a împiedica extinderea epidemiilor bolnavii trebuie izolați la domiciliu în cazul formelor uşoare ți medii, sau la spital în cazul gripei severe sau complicate sau în cazul persoanelor cu ric crescut (extreme de vârstã, tarați).

Administrarea de interferon recombinant α 2 intranazal în scop profilactic în gripã, dar şi în alte viroze, este foarte costisitoare. Reacțiile adverse sunt : iritații ale mucoasei nazale, epistaxis.

4.1.3. INFECȚIILE PARAGRIPALE

DEFINIȚIE

Infecțiile paragripale sunt infecții comune, cu spectru clinic variat, de la manifestãriuşoare pânã la crup viral la copil sau pneumonie.

Virusurile paragripale determinã, în periode nonepidemice, 20% din infecțiile respiratorii acute la copil şi 10% la adult.

ETIOLOGIE

Virusurile paragripale fac parte din **genul Paramyxovirus**. Sunt cunoscute **4 tipuri** de virusuri care determinã îmbolnãviri la om. Existã şi tipuri animale neinfectante pentru om.

Genomul acestor virusuri este un lanț monocatenar de **ARN** care împreunã cu nucleoproteinele formeazã nucleocapsida.

La exterior au un înveliş lipidic în care sunt inserate glicoproteinele HN şi F şi proteina M. **Glicoproteina hemaglutinin-neuraminidazicã** (HN) are rol în legarea de celula gazdã (prin intermediul acidului sialic din membrana celulelor epiteliale) şi are şi activitate neuraminidazicã. **Proteina F** este implicatã în fuziunea virion-celulã gazdã, etapã obligatorie pentru pãtrunderea în celula epitelialã. De asemenea este implicatã în procesul de fuziune dintre celulele epiteliale infectate din culturi, respectiv, formarea sincițiilor care este efectul citopatic caracteritic virusurilor paragripale, precum şi de hemoliza eritrocitelor.

Virusurile paragripale au antigene specifice de tip, ceea ce permite clasificarea în 4 tipuri, notate cu 1,2,3,4, cu ajutorul anticorpilor monoclonali şi policlonali. În cadrul fiecãrui tip existã variații antigenice asemãnãtoare celor ale virusurilor gripale, astfei încât tulpinile izolate cu mai mulți ani în urmã diferã de cele recente, ceea ce pune probleme de eficiențã a vaccinurilor utilizate.

Cultivarea acestor virusuri se face pe culturi de celule renale umane sau de maimuțã. Efectul citopatic caracteristic este de formarea de sinciții.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile paragripale sunt rãspândite pe tot globul, producând 1/3 din totalul infecțiilor cãilor aeriene inferioare dintr-un an la copii sub 5 ani. De asemenea pot determina infecții ale cãilor

aeriene superioare atât la copii cât şi la adulți, precum şi afecțiuni bronhopulmonare la imunodeprimați.

Infecțiile cu virusurile paragripale tipurile 1 şi 2 apar în epidemii bienale, mai ales toamna. Ele determinã peste 50% din cazurile de crup viral la copii. Tipul 3 de virus determinã epidemii de bronşiolitã şi pneumonii la sugarii sub 6 luni (pe locul 2 dupã v. sincițial respirator). Epidemiile au un caracter exploziv(asemãnãtor gripei) şi apar predominent primãvara.

Virusurile paragripale pot determina epidemii intraspitaliceşti care afecteazã sugarii şi bãtrânii (infecții nosocomiale). În aceste cazuri sursa de infecție este reprezentatã de personalul medical.

Sursa de infecție este omul bolnav.

Transmitarea se face pe cale aerogenã sau prin intermediul mâinilor contaminate cu secreții.

Contagiozitatea este ridicatã în primele zile de boalã şi apoi scade rapid.

Imunitatea dupã boalã este relativã, reinfecțiile fiind posibile şi este determinatã de anticorpii neutralizanți de la nivelul mucoasei nazale (Ig A secretorii).

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICÃ

Mucoasa tractului respirator este locul unde are loc mulitplicarea virusurilor paragripale. Afectarea segmentelor superioare respiratorii determinã forme uşoare de boalã, iar afectarea segmentelor inferioare determinã forme severe de boalã: crup, bronşiolitã, pneumonie, bronhopneumonie.

TABLOU CLINIC

Spectrul clinic al infecțiilor paragripale este foarte larg:

- **infecții ale cãilor aeriene superioare**:otitã medie, faringitã, conjunctivitã, guturai;
- **infecții ale cãilor aeriene inferioare**: laringotraheitã obstructivã (crup), bronşiolitã,pneumonie, bronhopneumonie (vezi şi la epidemiologie). Boala poate începe ca o infecție a cãilor aeriene superioare care este urmatã, la acelaşi copil,de crup şi apoi de bronşiolitã.

Incubația este de 2-3 zile.

Infecția primarã apare la copii dupã vârsta de 6 luni (când dispar anticorpii materni). 1/3 din copii vor avea anticorpi neutralizanți pentru virusul paragripal tip 3 la sfârşitul primului an de viațã. Dupã primii trei ani de viațã aproape toți copii au fãcut, cel puțin odatã, infecții paragripale. În 30% din cazuri infecția primarã este simptomaticã, mai ales când este implicat v. paragripal tip 3. Infecția primarã la copii de peste 1 an este, de obicei, mai severã (crup, bronhopneumonie).

Reinfecțiile sunt frecvente în primii 5 ani de viațã. Toate v. paragripale determinã infecții de cãi aeriene superioare la copiii mari şi la adulți (aproximativ 10% din infecțiile acute respiratorii ale adultului sunt de etiologie paragripalã).

Au fost notate manifestãri respiratorii rare determinate de v. paragripale ca: apnee, sindrom de detresã respiratorie la adulți.

Alte manifestãri clinice (nonrespiratorii): parotiditã, miocarditã, hepatitã, artritã, agravarea sindromului nefrotic, sindrom Guillain-Barré, meningite.

La imunodeprimați v. paragripale pot determina infecții respiratorii fatale atât la copii cât şi la adulți. Acestea se manifestã ca pneumonii interstițiale sau pneumonii cu celule gigant. Pacienții cu depresie imunã marcatã (limfocite T în numãr foarte mic) fac infecții persistente cu v. paragripale

COMPLICAȚII

Infecțiile paragripale se pot complica, cel mai frecvent, cu suprainfecții bacteriene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator**.

Diagnosticul de laborator cuprinde: izolarea virusului din secrețiile nazale şi orofaringiene (este scumpă şi greu de realizat), evidențierea prin imunofluorescență (rapid), evidențierea antigenelor virale prin electroimunelectroforeză, teste imunoenzimatice, teste serologice (reacția de fixare a complementului, de hemaglutinoinhibare, de seroneutralizare).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte viroze respiratorii şi alte boli febrile.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general favorabil, excepție fac formele severe de infecții paragripale (crup, bronşiolită) şi infecțiile la imunodeprimați.

TRATAMENT

Nu există tratament etiologic. S-a încercat tratament cu Ribavirină care s-a dovedit activă pe v. paragripale in vitro şi in vivo. Administrarea se face în aerosoli. Rezultatele sunt în curs de evaluare.

Tratamentul de imunostimulare nespecifică cu citokine: Interferon, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite, interleukina 1 este, de asemenea, în curs de evaluare şi este indicat la persoanele imunodeprimate.

Este util tratamentul simptomatic cu antitermice, antiinflamatoare, mucolitice, expectorante.

Tratamentul antibiotic este indicat numai în cazul suprainfecțiilor bacteriene.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică cu vaccin inactivat nu s-a dovedit eficientă. Sunt în curs de evaluare vaccinuri ce conțin glicoproteinele virale de suprafață obținute prin recombinare genetică.

Profilaxia nespecifică este cea care poate fi folosită pe scară largă.

4.1.4. ADENOVIROZE

DEFINIȚIE

Adenovirozele sunt infecții acute ale tractului respirator, ale conjunctivelor determinate de adenovirusuri.

ETIOLOGIE

Se cunosc **47 tipuri** de adenovirusuri. Ele au un genom format din ADN care este înconjurat de o capisdă formată din 252 de capsomere dispuse în formă de icosaedru.

Adenovirusurile prezintă un **antigen de grup** (comun tuturor tipurilor) evidențiat prin reacția de fixare a complementului şi un **antigen de tip** evidențiat prin seroneutralizare şi hemaglutinoinhibare. De asemenea au proprietăți hemaglutinante.

Se cultivă numai pe culturi de țesuturi (celule epiteliale umane, celule He-La, celule de rinichi de maimuță) şi determină modificări citopatice caracteristice: mase bazofile şi granule Feulgen-pozitive, cu aspect de fagure de miere.

Aceste virusuri sunt rezistente în mediul extern: apa bazinelor, instrumente medicale.

Infecția cu adenovirusuri determinã tumori la animalele de laborator (tipuri oncogene: 3, 5, 7, 12, 18, 31) şi pot determina infecții latente în țesuturile limfoide.

EPIDEMIOLOGIE

Adenovirusurile sunt rãspândite pe întregul glob.

Infecția primarã cu adenovirusuri are loc în primii ani de viațã. Studiile serologice aratã prezența anticorpilor la majoritatea copiilor peste 10 ani.

Tipurile 1, 2, 5, 6 determinã infecții sporadice, mai des latente, ale amigdalelor şi vegetațiilor. Tipurile 3, 4, 5, 7, 18, 21 determinã epidemii de boli respiratorii la tineri (militari). Tipurile 8 şi 19 determinã conjunctivite la adulți, iar tipurile 11 şi 21 determinã infecții urinare joase la copii. Tipurile 40 şi 41 determinã gastroenterite şi pneumonii la copii.

Imunitatea este datã de anticorpii serici neutralizanți care pot persista zeci de ani. Anticorpii fixatori de complement dispar la un an dupã infecția acutã.

PATOGENIE

Adenovirusurile pãtrund în organism, cel mai frecvent, pe cale respiratorie, dar şi pe cale conjunctivalã.

Ele au tropism pentru țesutul limfatic determinând uneori infecții latente, care se pot reactiva determinând infecții grave endogene în cazurile de imunodepresie marcatã.

Experimental a fost dovedit cã adenovirusurile sunt oncogene pentru animalele de laborator (sarcom la hamsteri nou nãscuți), dar nu a fost dovedit şi la om.

TABLOU CLINIC

Adenovirozele au un mare polimorfism clinic.

Infecții ale cãilor aeriene superioare: rinitã, laringitã, laringo-traheo-bronşitã. Incubația este de 5 – 7 zile. Principalel semne clinice sunt: febrã, frisoane, obstrucție nazalã, corizã, tuse, rinoree, adenopatie regionalã, dureri toracice, raluri bronşice, dispnee. În laringite apare rãguşealã, voce stinsã, iar la copilul mic, dispnee. Evoluția este favorabilã în 3 – 5 zile.

Pneumonia adenoviralã reprezintã 10 – 20% din adenoviroze şi are caracter de pneumonie interstițialã. La copii mici şi sugari pot apare forme severe, chiar deces. Poate fi urmatã de bronşectazie.

Sindromul de tuse convulsivã este determinat de tipurile 1, 2, 3, 4, 5 şi clinic nu poate fi diferențiat de infecția cu Bordetella. Diagnosticul diferențial se face pe baza testelor serologice.

Faringoamigdalita acutã este produsã de tipurile 1 – 7 de adenovirusuri. Debutul este brusc cu febrã (39^0C) care dureazã 4 – 6 zile şi este însoțitã de, disfagie, cefalee, tuse, rinoree, obstrucție nazalã, adenopatie cervicalã.

Infecții latente pot apare la copilul mic şi sunt determinate de tipurile 2, 3, 5. Se manifestã ca faringitã cronicã, adenitã şi amigdalitã cronicã.

Febra faringoconjunctivalã apare, în deosebi, vara şi se manifestã ca faringitã asociatã cu conjunctivitã unilateralã sau bilateralã. Conjunctivita apare la 2 – 3 zile de la debut, este de tip folicular, nepurulentã. Pleoapele sunt tumefiate şi sclera este injectatã. Evoluția este favorabilã, fãrã sechele.

Conjunctivita şi cheratoconjunctivita pot însoţi sau nu alte sindroame clinice. Afectează copii mari şi adulţii. Clinic, se manifestă prin iritaţiie conjunctivală (senzaţia de nisip în ochi), congestie intensă, edem al mucoaselor conjunctivală, palpebrală şi bulbară cu secreţie redusă. Uneori are aspect de conjunctivită pseudomembranoasă. În cheratită apare fotofobie. Există risc de suprainfecţie bacteriană.

Sindromul pseudogripal determinat de adenovirusuri se caracterizează prin febră, cefalee, dureri musculare şi oculare, faringită, astenie. Evoluţia este de 4 – 7 zile.

Adenovirusurile tip 4 şi 7 pot determina **boli febrile cu exantem rubeoliform sau rujeoliform.**

Enterocolita acută este determinată de tipurile 40 şi 41, afectează mai ales sugarii şi este caracterizată de febră şi diaree apoasă care durează 1 – 2 săptămâni.

Invaginaţiile intestinale pot fi determinate de adenovirusurile tip 1, 2, 3 şi 5. Sindromul abdominal acut este precedat sau concomitent cu o infecţie respiratorie acută.

Limfadenita mezenterică se manifestă ca apendicită acută, dar cu leucopenie care dispare în 2 – 3 zile.

Cistita acută hemoragică este determinată de tipurile 11 şi 21. Se manifestă ca hematurie macroscopică care durează 3 zile, hematuria microscopică, disuria, polachiuria durează încă 3 – 4 zile.

Infecţiile sistemului nervos central: encefalita şi meningoencefalita sunt determinate de tipurile 1, 6, 7, 12. Epidemiile de infecţii ale SNC sunt precedate de epidemii respiratorii. Pneumonia adenovirală este frecvent asociată infecţiei SNC. La bolnavii cu hipogamaglobulinemie pot apare meningoencefalite cronice.

Alte infecţii determinate de adenovirusuri sunt: hepatita, miocardita, pericardita.

Infecţii la imunodeprimaţi (SIDA) se realizează cu adenovirusurile tip 35, 42, 47 şi se manifestă ca pneumonie, hepatită, nefrită, cu evoluţie severă, deseori letală **(Tabel 4.1).**

TABEL 4.1 Spectrul clinic al adenovirozelor

Grupe de vârstă	Sindroame	Serotipuri
Nou născuţi	Infecţie diseminată fatală	3, 7, 21, 30
Sugari	Coriză, faringită (asimptomatice)	1, 2, 5
Copii	Infecţii acute de căi aeriene superioare	1, 2, 4, 5, 6
	Febră faringoconjunctivală	3, 7
	Cistită hemoragică	11, 21
	Diaree	2, 3, 5, 40, 41
	Ocluzie intestinală	1, 2, 4, 5
	Meningoencefalită	2, 6, 7, 12
Adulţi tineri	Infecţii respiratorii acute	3, 4, 7
	Pneumonie	3, 4, 7
Adulţi	Cheratoconjunctivită epidemică	8, 19, 31
Imunodeprimaţi	Pneumonie cu diseminare	5, 31, 34, 35
	Infecţii urinare	39, 42 – 47
	Infecţii SNC, inclusiv encefalită	7, 12, 32

COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații sunt suprainfecțiile bacteriene: otitã, amigdalitã, bronşitã, pneumonie mixtã.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date clinice**, **epidemiologice** şi **de laborator.**

Diagnosticul de laborator cuprinde: izolarea adenovirusurilor din secrețiile nasofaringiene, sputã, secreții conjunctivale, fecale, vegetații adenoide, amigdale, ganglioni mezenterici, pe culturi de celule şi identificare prin reacția de fixare a complementului şi seroneutralizare. Testele serologice pe seruri perechi care pot fi utilizate sunt: reacția de fixare a complementului, de seroneutralizare, de hemaglutinoinhibare, ELISA, teste radioimunoenzimatice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial de face cu alte viroze respiratorii, cu alte pneumonii atipice (ornitoza, febra Q), tusea convulsivã.

Conjunctivita trebuie diferențiatã de: difteria conjunctivalã, boala Reiter, alte conjunctivite bacteriene, cheratita herpeticã.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general favorabil, cu excepția pneumoniilor copilului mic, care pot fi letale și a infecțiilor la imunodeprimați.

TRATAMENT

Nu existã tratament antiviral, de aceea se face doar tratament simptomatic.

PROFILAXIE

Profilaxia specificã se face prin vaccinare cu **vaccin inactivat prin formol,** care este indicat numai copiilor şi adulților tineri aflați în colectivitãți (creşe, internate, şcoli, cãmine, unitãți militare). Vaccinul poate fi administrat oral sau parenteral. Vaccinarea este limitatã datoritã oncogenitãții adenovirusurilor. Sunt în studiu vaccinuri obținute prin recombinare geneticã care sã conținã numai antigenele capsidei, nu şi ADN-ul viral.

Profilaxia nespecificã constã în izolarea bolnavilor, dezinfecția apei din bazinele de înot, tehnici de asepsie în spitale ca dezinfecția intrumentelor medicale (termometre etc.) mai ales în serviciile de oftalmologie.

4.1.5. INFECȚII CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

DEFINIȚIE

Infecțiile cu virusul sincițial respirator sunt infecții acute ale aparatului respirator, cu caracter endemo-epidemic, manifestate clinic prin bronsiolitã si pneumonii la sugari si copii mici si prin afectiuni usoare ale cãilor aeriene superioare la adulti.

V. sincițial respirator este cea mai frecventã etiologia a infecțiilor cãilor aerene inferioare la copii.

ETIOLOGIE

Virusul sincițial respirator (VSR) face parte din **familia Paramyxoviridae**, **genul pneumovirus**.

VSR are la suprafață un un înveliş lipidic cu proieminențe aciculare formate din **glicoproteinele F, G, M**. Glicoproteinele F şi G au rol în ataşare a virusului de celula gazdã şi în fuziunea acestora, similar v. paragripale. VSR are şi proprietăți hemaglutinante.

Genomul viral este reprezentat de lanț monocatenar de ARN care împreunã cu proteinele N, P, L (polimeraza viralã) formeazã nucleocapsida.

Rezistența în mediu a VSR este scãzutã, la temperatura camerei supraviețuieşte pe suprafețe poroase ca haine, hârtie 1 orã, iar pe suprafețele lucioase 3- 30 ore, în funcție de umiditate. Este rapid inactivat cu eter, cloroform, detergenți, în mediu acid.

VSR se cultivã pe linii celulare umane (Hep-2, He La) unde determinã modificãri citopatice caracteristice (formare de sinciții cu incluzii acidofile intracitoplasmatice) în 3-5 zile. Prin tehnici de imunofluorescență antigenul viral poate fi identificat în citoplasma celulelor infectate în 7-10 ore.

Variațiile antigenice ale VSR par sã fie mai importante decât s-a crezut anterior. Serotiparea cu anticorpi monoclonali a împãrțit VSR în **douã grupe mari A şi B** care diferã între ele prin structura proteinei G. De asemenea existã tulpini diferite din punct de vedere genetic care circulã în zone geografice diferite.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu VSR sunt rãspândite pe întreg globul şi au caractere similare. Infecția primarã se produce în primii ani de viață, dar imunitatea este relativã, astfel încât copiii mari şi adulții se reinfecteazã, dar formele clinice sunt mai uşoare.

Anual, apar epidemii de infecție cu VSR, mai ales iarna şi primãvara. În epidemiile cu virusuri respiratorii apare "fenomenul de interferențã": inițial apar epidemii cu virusurile paragripale 1 şi 2 (toamna târziu şi la începutul iernii), apoi apar epidemiile cu VSR (ianuarie – martie), apoi creşte incidența gripei.

Epidemia infecției cu VSR are un aspect caracteristic: creşte numãrul de cazuri de bronşiolitã, pneumonie şi de infecții ale cãilor aeriene superioare la copiii mici.

Pot apare infecții nosocomiale cu VSR care sunt grave la sugarii cu boli congenitale cardiace, pulmonare sau deficiențe imune (mortalitatea poate atinge 44%).

Practic, toți copiii sunt infectați cu VSR în primii ani de viațã.

Existã protecție prin anticorpi transplacentari de la mamã în primele 6 –7 luni de viațã.

De obicei, reinfecțiile sunt asimptomatice, adulții expuşi la inocul mare de virusuri fac o boalã de tip gripal.

VSR este responsabil pentru 50 – 75% din bronşiolite şi 20 – 25% din pneumoniile copilului mic.

Sursa de infecție este reprezentatã de copiii bolnavi. Contagiozitatea este foarte mare. Virusul se eliminã mai mult de 7 zile în cantitãți mari.

Transmiterea se face pe cale aerianã sau prin obiecte contaminate.

Receptivitatea este foarte mare la sugari şi este scãzutã la copilul mare şi adult.

Imunitatea este incompletã şi de scurtpã duratã, explicând reinfecțiile. Imunitatea este reprezentatã de anticorpii prezenți la nivelul mucoasei nazale (IgA).

PATOGENIE

VSR este singurul agent patogen respirator care produce o boalã gravã deşi existã anticorpi specifici materni. Infecțiile cu VSR sunt mai grave la copiii imunizați cu vaccin inactivat sugerând un mecanism alergic. Un rol important în patogenia bolii joacã prezența anticorpilor de tip **IgG** şi **IgE**, în timp ce imunitatea celularã prin limfocite T este deprimatã.

Manifestãrile severe pot fi explicate prin infectarea cu cantitãți mari de virus asociat cu specificul anatomic al cãilor aeriene ale sugarului.

TABLOU CLINIC

Infecția primarã se manifestã ca infecție a cãilor aeriene inferioare: pneumonie, bronşiolitã, traheobronşitã, şi mult mai rar ca infecție a cãilor aeriene superioare.

Incubația este de 3 – 7 zile. Debutul se manifestã prin rinoree, subfebrã, apetit diminuat.

Perioada de stare în forma medie a bolii se caracterizeazã prin afectare laringianã, tuse, wheezing, tahipnee, otitã medie, radiografie pulmonarã normalã. În forma severã de boalã, apar dispnee, tiraj intercostal, prelungirea expirului, tahipnee severã (80 respirații/minut), obnubilare, apnee, hipoxemie. Radiografia pulmonarã poate fi normalã sau poate evidenția hiperinflație pulmonarã, infiltrat peribronhovascular, pneumonie interstițialã.

La nou nãscut infecțiile cu VSR sunt, de obicei, uşoare, dar în cazuri rare pot apare forme severe cu letargie, iritabilitate, febrã, instabilitate termicã, uneori moarte subitã.

Reinfecțiile apar la copiii mai mari şi adulți şi se manifestã ca infecții de cãi aeriene superioare, traheobronşite sau chiar asimptomatic. Foarte rar apar afecțiuni ale tractului respirator inferior.

Alte infecții determinate de VSR sunt: infecții ale SNC (meningitã, mielitã, ataxie, hemiplegie), miocarditã (cu bloc de gradul III), boli febrile cu exantem.

Infecțiile nosocomiale cu VSR sunt severe, mai ales la imunodeprimați, tarați (boli congenitale de cord, plãmâni). Sursa de infecție este reprezentatã de personalul medical sau vizitatori.

COMPLICAȚII

Complicațiile apar mai ales la copiii cu boli cardiopulmonare congenitale. Riscul cel mai mare de deces îl au prematurii, sugarii cu displazie bronhopulmonarã, fibrozã chisticã, boli congenitale de cord, boli neurologice, sindrom nefrotic.

Dintre imunodeprimați, riscul cel mai mare de deces îl au cei cu depresie imună celulară congenitală sau dobândită (transplant, citostatice, infecția cu HIV).

În cazul adulților, forme severe de boală apar la imunodeprimați: transplant de măduvă osoasă, boli pulmonare cronice.

Complicațiile acute ale infecției cu VSR la sugar sunt: apnee, insuficiență respiratorie, infecții bacteriene secundare.

Complicațiile pe termen lung sunt: tulburări ale dezvoltării pulmonare datorită hipoxemiei prelungite, episoade recurente de obstrucție bronşică cu wheezing (astm bronşic).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date clinice**, **epidemiologice** şi **de laborator.**

Diagnosticul de laborator constă din: izolarea virusului din secrețiile respiratorii pe culturi de țesuturi, imunofluorescență directă a exfoliatului nasofaringian (diagnostic în 1–2 ore), teste serologice pe seruri pereche (reacția de seroneutralizare şi de fixare a complementului, ELISA).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu alte viroze respiratorii.

PROGNOSTIC

Prognosticul formei medii de boală este favorabil. Formele grave au un prognostic sever, mai ales la pacienții aflați în grupe de risc.

TRATAMENT

Tratamentul formelor severe se face în secțiile de terapie intensivă: oxigen, aspirarea secrețiilor, traheostomie.

Tratamentul simptomatic constă din administrarea de bronhodilatatoare, expectorante, mucolitice. Tratamentul cu glucocorticoizi nu s-a dovedit eficient.

Tratamentul antiviral se face cu Ribavirină administrată în aerosoli, 12–20 ore pe zi, 2–5 zile, 0,8mg/Kg/oră. Ribavirina scade semenele clinice şi măreşte saturația de oxigen. Administrarea în aerosoli face să fie bine tolerată deoarece nu există cantități mari în sânge. Reacțiile adverse sunt anemie hemolitică reversibilă.

PROFILAXIE

Profilaxia **specifică** nu a dat rezultatele scontate, copiii vaccinați cu virus inactivat au făcut forme severe de boală. Un vaccin eficient este greu de realizat. În studiu se află **vaccinul viu atenuat** cu tulpini mutante adaptate la rece şi vaccin **recombinant** care să conțină glicoproteinele de suprafață F şi G. studii recente au evidențiat o nouă generație de vaccinuri care să conțină **epitopi selectați** care stimulează răspunsul protector al limfocitelor B şi T.

Profilaxia **nespecifică**: evitarea expunerii sugarilor, administrarea de imunoglobuline standard, respectarea măsurilor de igienă personală şi în spital.

4.2. TUSEA CONVULSIVĂ

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Tusea convulsivã este o boalã infecțioasã acutã şi contagioasã, determinatã de Bordetella pertussis, caracterizatã clinic prin accese paroxistice de tuse spasmodicã, cu o evoluție de câteva sãptãmâni.

Tusea convulsivã constituie pentru unele țãri o problemã de sãnãtate publicã, ocupând un loc de prim ordin printre bolile infecțioase infantile şi rãmânând o boalã extrem de periculoasã, în special prin procentul de letalitate destul de ridicat la sugari.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al tusei convulsive este **Bordetella pertussis**, anterior denumit Haemophilus pertussis, un cocobacil gramnegativ, lung de 0,5 - 1μ, care creşte bine pe mediul Bordet – Gengou (gelozã, sânge, cartof, glicerinã). Prin treceri repetate pe acest mediu, Bordetella pertussis trece prin mai multe faze (**faza I**, cu tulpini virulente şi imunogene; **faza a II-a** şi **a III-a**, cu tulpini intermediare; **faza a IV-a**, cu tulpini nevirulente, netoxice). Vaccinul se preparã numai din tulpini în faza I.

B. pertussis posedã o serie de **toxine** cu rol important în mecanismul patogenic al bolii:

a. componente de suprafață:

- hemaglutinina filamentoasã (FHA) cu rol în ataşarea bacteriei de epiteliul ciliat respirator;
- aglutinogene cu rol în atașarea la epitelii; aglutinogenul K este utilizat pentru serotipare.

b. toxine:

- adenilatciclazã – determinã hemolizã pe mediu cu agar – sânge;
- toxina dermonecroticã – termolabilã, determinã contracția fibrelor musculare netede din vasele de sânge şi determinã necrozã ischemicã;
- toxina pertussis (PT) – determinã limfocitozã şi sensibilizare la histaminã;
- citotoxina trahealã determinã ciliostazã, inhibarea sintezei ADN şi în final distrugerea celuleor epiteliale traheale.

Bordetella parapertussis, din acelaşi gen, poate realiza un tablou tipic de tuse convulsivã, necesitând acelaşi tratament cu boala determinatã de B. pertussis.

Sindroame asemãnãtoare cu tusea convulsivã pot fi realizate şi de unele virusuri (adenovirusuri, virusuri paragripale, virusul sincițial respirator)–sindrom coquelucheoid (pertussis)

EPIDEMIOLOGIE

Tusea convulsivã este rãspânditã pe întregul glob, mai ales în zonele temperate unde este **endemoepidemicã**. Frecvența bolii este mai mare iarna şi primãvara.

Sursa de infecție este constituitã de omul bolnav şi de purtãtori.

Transmiterea se face direct, aerogen, cu ocazia tusei.

Contagiozitatea bolii este mare, mai ales în perioada cataralã, dar persistã şi în perioada de stare, scãzând apoi treptat. Practic, perioada de contagiune începe la 7 zile de la contactul infectant, meținându-se timp de 3 – 4 sãptãmâni de la debutul bolii, în cazurile netratate cu antibiotice, şi 8 – 10 zile, în cazurile în care se aplicã precoce terapia cu antibiotice.

Receptivitatea este generalã. Sugarii fac boala la primul contact infectant, chiar în primele sãptãmâni de viațã, deoarece nu primesc anticorpi (Ig M) transplacentar de la mame imune. În

general, tusea convulsivã este o boalã a copilãriei. Majoritatea copiilor fac boala pânã la intrarea la şcoalã, dar sunt persoane adulte sau mai în vârstã, care pot face boala.

Tusea convulsivã lasã o imunitate durabilã. Reîmbolnãvirile sunt posibile, uneori fiind determinate de B. parapertussis.

Înaintea introducerii vaccinãrii tusea convulsivã era o boalã a copilului în vârstã de 1 – 5 ani şi numai 19,4% din copii aveau sub un an vărstă. Dupã introducerea vaccinării, a avut loc o scãdere dramaticã a incidenței bolii şi o modificare a vârstei incidenței maxime; 53,1% din copii cu tuse convilsivă aveau sub un an. Majoritatea cazurilor apar totuşi la adult, care prezintă forme atipice de boalã şi este nediagnosticat, deoarece imunitatea dupã vaccinare direazã 12 ani.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICÃ

Componentele de suprafaţã ale bacteriei precum şi toxina pertussis (PT) participã la ataşarea germenului de epiteliul respirator. Citotoxina trahealã şi PT inhibã fagocitoza şi favorizează multiplicarea la poarta de intrare.

Poarta de intrare a agentului etiologic este mucoasa tractului respirator, unde se multiplicã, producând necroze ale epiteliului bronşic şi infiltrație leucocitarã; germenul nu pãrtunde în sânge, manifestãrile sistemice caracteristice bolii sunt determinate de PT. Această **fazã de bronşitã** corespunde cu perioada inițialã a bolii. Infecția se poate extinde în straturile mai profunde, determinând peribronşitã şi un proces inflamator interstițial pulmonar, necroze ale epiteliului bronşic. Pot sã aparã zone de atelectazie şi emfizem, prin astuparea unor bronhiole cu mucus. Prin invazia bacterianã secundarã, se pot constitui leziuni intraalveolare.

Accesele paroxistice de tuse_sunt determinate de acțiunea excitantã a B. pertussis asupra terminațiilor nervoase din cãile respiratorii, care declanşează tusea; spasmul musculaturii bronşice dã caracterul spastic al tusei.

În faza de **tuse bronhogenã,** când mucoasa respiratorie este infectatã de B. pertussis, centrul tusei este într-o stare de hiperexcitație şi declanşează accesul de tuse la excitanții proveniți din bronhii.

În faza de **tuse neuropsihogenă,** centru tusei rãmâne hiperexcitabil, devine un centru dominant, care reacționează prin tuse şi la incitații nespecifice (auditive, vizuale, emoționale). Existența acestei dominante se poate menține multã vreme, copilul reacționând prin tuse “caracteristicã convulsivã”, cu ocazia unei rinofaringite sau bronşite banale.

În **patogenia encefalitei** din tusea convulsivã, intervin: hipoxia provocatã de accesele de tuse cu apnee, rupturi mici vasculare cu microfocare hemoragice, produse de toxina B. pertussis şi un fenomen alergic.

Anatomopatologic, se constatã leziuni bronşice, cu congestie şi infiltrație cu celule mononucleare, prezența de mucus vâscos, care oblitereazã unele bronhiole producând atelectazie. Infiltrația peribronşicã cu mononucleare poate cuprinde şi parenchimul pulmonar (pneumonii interstițiale).

În encefalite, se constatã congestie intensã, edem, hemoragii punctiforme în substanța cerebralã şi pe meninge şi modificãri degenerative neuronale şi chiar distrugerea de celule nervoase.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 7–21 de zile (în medie 10 zile). Durata bolii, în forma comună, este de aproximativ 6 săptămâni.

Perioada prodromală sau stadiul cataral durează 7 – 14 zile. Debutul este insidios, cu semne de catar moderat al căilor respiratorii: tuse necaracteristică, moderată, guturai, indispoziție, scăderea apetitului. Pulmonar, nu se constată nimic deosebit sau cel mult câteva raluri bronşice. În continuare, caracterul tusei, care rămâne uscată, se modifică şi devine din ce în ce mai spastică, mai frecventă în timpul nopții şi spre dimineață; tusea nu cedează la tratamentul obişnuit. În acest stadiu, bolnavii prezintă o stare generală bună.

La copii mici, debutul poate fi şi sub formă de pseudocrup, cu dispnee accentuată şi stridor laringian, care se amendează după câteva zile, rămânând o uşoară răguşeală şi tuse de tip spastic.

Stadiul convulsiv sau perioada cvintelor, care durează 2 – 4 săptămâni, urmează pe nesimțite stadiului cataral. După un interval de 10 – 14 zile, în care timp accesele de tuse devin din ce în ce mai frecvente, mai spastice, mai obositoare, apar cvintele caracteristice ale tusei convulsive.

Accesul de tuse este prevestit, de mai multe ori, de o senzație particulară în gât, care îi solicită să tuşească (senzație de gâdilitură); alteori, accesul se anunță printr-un fel de "aură" cu senzație dureroasă retrosternală, sufocare, stare de anxietate, căscat ori strănut repetat. Copii întrerup jocul, unii aleargă câțiva paşi, ca şi cum ar vrea să evite un pericol, cei care dorm se scoală brusc şi se sprijină de barele patului. În sfârşit, unii par resemnați, aşteptând desfăşurarea crizei, pe care nu o pot înlătura.

Accesul de tuse începe printr-o inspirație mai profundă, după care urmează sacade de tuse, foarte apropiate una de alta (întocmai ca tusea provocată de un corp străin în laringe). Tusea este spastică, zdruncinătoare, sacadele se prelungesc fără pauze între ele, ochii proemină şi lăcrimează, limba este propulsată cu vârful în sus. Desfăşurarea accesului, care poate cuprinde 10 – 20 sacade de tuse, neîntrerupte, are uneori un caracter dramatic; poziția imobilă a toracelui, cianoza feței, anxietatea, arată o iminentă asfixie. În acest moment, se produce o inspirație şuerătoare, stridoroasă, eliberatoare, numită *repriză*, care pune capăt accesului de tuse sau poate să fie punctul de plecare al unor noi sacade de tuse, urmate de o nouă repriză. La sfârşitul accesului bolnavul elimină o spută filantă, vâscoasă, sticloasă, asemănătoare albuşului de ou, însoțită uneori de multă salivă sau de conținut stomacal. Vărsăturile se pot repeta după fiecare acces de tuse. Totalitatea sacadelor de tuse plus repriza formează o cvintă de tuse. Mai multe cvinte şi reprize formează un acces de tuse.

În forma comună de boală, apar până la 20 – 30 de accese de tuse în 24 de ore. Fiecare acces poate fi scurt sau mai lung, de la câteva secunde până la 2 – 4 minute, cuprinzând uneori 10–15 şi chiar mai multe reprize. Cvintele de tuse sunt mai frecvente şi mai grele în cursul nopții şi spre dimineață **(orar nocturn)**.

La copil, mai ales la sugari, un acces de tuse violentă se poate însoți de convulsii parțiale sau generalizate, cu pierderea urinei şi a materiilor fecale. Comportarea copilului, în intervalul acceselor de tuse este diferită. Unii dintre ei sunt epuizați, cad într-o somnolență sau într-o stare de apatie excesivă, sunt palizi, alții dimpotrivă, sunt bine dispuşi între accese, cu pofta de mâncare păstrată, afebrili, aproape nişte copii sănătoşi. Aspectul exterior al copiilor trădează uneori boala: fața edemațiată, ochii lucioşi, umezi cu fanta palpebrală mai îngustă, uneori cu hemoragii în conjunctiva

bulbarã **(chemozis)** sau periorbitalã, buzele uşor edemațiate, **ulcerația frâului limbii** (la copii care au cel puțin incisivii inferiori), tegumentele feții palide.

În timpul stadiului convulsiv, atâta vreme cât nu apar complicații, temperatura este normalã. Examenul pulmonar nu aratã nimic deosebit şi tocmai negativitatea semnelor stetacustice poate fi consideratã ca un semn în favoarea diagnosticului de tuse convulsivãî. **Radiologic**, se descrie o imagine caracteristicã, cu infiltrație perihilarã, dând imaginea de "cord în flacãrã" (Triunghiul lui Göttche).

Stadiul de convalescență dureazã 2–4 sãptãmâni. Treptat cvintele de tuse se rãresc, intensitatea lor descreşte, vãrsãturile diminuã, tusea devine grasã, expectorația ia caracterul cunoscut în bronşite (mucopurulentã, verzuie), starea generalã se îmbunãtãțeşte, edemul palpebral scade, tegumentele feții se recoloreazã.

În timpul acesta, este posibil ca, sub influența unei infecții gripale, expunerii prelungite la frig etc., boala sã se reaprindã şi aceastã recãdere cu cvinte tipice de tuse convulsivã sã nu difere cu nimic de stadiul convulsiv, prelungind boala cu sãptãmâni sau chiar cu luni de zile.

Aceastã recrudescențã a bolii trebuie deosebitã de tendința, pe care o au unii copii, de a pãstra caracterul spastic al tusei, timp foarte îndelungat, în convalescențã tusea devenind o obişnuințã.

Vindecarea bolii survine încet în câteva sãptãmâni.

Forme clinice dupã gravitate:

- Forme uşoare. La adulți şi la bãtrâni, pot sã aparã forme fruste şi atipice, care prezintã o scurtare a fazei prodromale, tuse spasticã, absența reprizei.

- Forma benignã prezintã un numãr redus de accese de tuse (pânã la 20) în cursul unei zile, accesele nu sunt prelungite, cu reprize puține, însoțite uneori de vãrsãturi, cu stare generalã bunã.

- Forma gravã prezintã peste 50 – 60 de accese de tuse în 24 de ore; acestea sunt puternice, prelungite, întrerupte de mai multe reprize (10 – 15 în cursul unui acces), însoțite de cianozã, vãrsãturi. De multe ori, accesele de tuse sunt urmate de perioade de apnee, convulsii. Starea generalã este alteratã, chiar şi în intervalul dintre **accesele de tuse.**

- Forma larvatã: criza de sughiț, coriza convulsivã.

Forme clinice dupã vârstã:

- Forma sugarului. Tusea convulsivã este gravã la sugar, accesele de tuse fiind intense şi prelungite, însoțite sau urmate de convulsii; vãrsãturile sunt obişnuite, constituind o cauzã de subalimentare, care duce la distrofie. Chiar accesele scurte se însoțesc de **cianozã** şi de **apnee**, care dureazã timp îndelungat, încât asfixia pare iminentã. Se pare cã aceste semne se datoresc unui spasm glotic concomitent. În timpul unui astfel de acces, se poate produce moartea copilului.

La sugar, se pot întâlni şi forme atipice: uneori lipseşte repriza, fiind înlocuitã de o inspirație profundã dar nezgomotoasã, alteori cvintele sunt precedate sau chiar înlocuite de accesele de strãnuturi, urmate sau nu de vãrsãturi.

- Forma adultului este descrisã la formele uşoare şi atipice. Uneori, diagnosticul se stabileşte numai pe baza apariției cazurilor de tuse convulsivã la copiii din jur şi pe date de laborator.

COMPLICAȚII

Complicaţii mecanice. Creşterea bruscã şi accentuatã a presiunii intracraniene, intratoracice şi intraabdominale, în timpul acceselor de tuse, poate determina: hemoragii (intracerebrale, conjunctivale, pulmonare, nazale), prolaps rectal, hernie ombilicalã, pneumotorax, emfizem subcutanat sau mediastinal.

Complicații respiratorii. Sunt cele mai frecvente complicații în tusea convulsivã:

- **bronhopneumopatii acut** prin suprainfecție (stafilococ,pneumococ, bacili gramnegativi), care apar mai ales la rahitici, distrofici;

- **tulburãri de ventilație**, mai ales atelectazie pulmonarã, la care diagnosticul este pur radiologic;

- **tulburãri funcționale respiratori***i*, relativ frecvente şi cele mai grave la sugar, care se caracterizeazã prin crize de **apnee spasmodicã** (apare la sfârşitul unui acces sau în afara acceselor; toracele rãmâne fixat, apare cianozã importantã, dar de obicei copilul iese spontan din apnee) sau prin crize de **apnee paraliticã** (la sfârşitul unei crize de apnee, copilul devine palid, hipoton, pierde conştiența şi poate deceda);

Complicații ale sistemului nervos

Encefalita pertussis, cea mai importantã complicație nervoasã, apare în a 3 – a sau a 4 – a sãptãmânã de boalã, manifestându-se prin hipertermie, agitație, convulsii sau somnolențã şi comã. Uneori, apar paralizii de membre, strabism, ptozã palpebralã. Evoluția este gravã, cu o mortalitate mare şi în proporție importantã de sechele.

Complicații O.R.L. sunt frecvente, datoritã scãderii rezistenței la infecții, determinatã de tusea convulsivã: otite medii, sinuzite.

Sechele. Tusea convulsivã netratatã poate fi urmatã de bronşectazii şi, uneori, de emfizem pulmonar. Formele severe cu accese repetate şi crize prelungite de apnee sau cele cu encefalitã pot fi urmate de defecte psihice sau motorii.

Tusea convulsivã este o boalã anergizantã şi lasã o predispoziție pentru instalarea sau reactivarea unei tuberculoze.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe **date epidemiologice, clinice** şi **de laborator.**

Date epidemiologice sunt de folos, când se poate stabili sursa de infecție, în familie la copii sub 1 an şi în colectivitãți închise la cei peste 1 an. Uneori, este greu de stabilit contactul infectant (la policlinicã sau surse necunoscute, forme atipice sau purtãtori).

Date clinice: tuse în chinte, emetizantã, predomonant nocturnã, instalatã de mai multe sãptãmâni.

Date de laborator. De obicei, existã o **leucocitozã importantã** (40 000 – 60 000 de leucocite/mm^3) cu **limfocitozã** marcatã (pânã la 80%). Interpretarea acestor modificãri este dificilã, deoarece leucocitoza cu limfocitoza este fiziologicã la vârsta sugarului.

Izolarea agentului etiologic **(B. pertussis)**, care se obține din ce în ce mai rar, în toate țãrile lumii, se face prin cultura exudatului faringian pe mediul Bordet-Gengou. Un examen bacteriologic negativ nu exclude diagnosticul de tuse convulsivã.

Examenele serologice (anticorpi aglutinaţi, fixatori de complement, hemoglutinoinhibanţi) nu aduc întotdeauna satisfacţia aşteptată, deoarece anticorpii apar tardiv şi dispar rapid, necesitând tehnici laborioase. Anticorpii umorali pot fi evidenţiaţi şi prin tehnica indirectã a imunofluorescenţei. Diagnosticul serologic rãmâne util numai în cazurile atipice la adulţi, ca şi pentru cercetarea ştiinţificã. Titrul anticorpilor aglutinaţi creşte de la 1/320 la 1/1256.

Evidenţierea genomului bacterian în serul bolnavilor prin hibridizare ADN şi PCR se face numai în scopuri de cercetare.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

În **stadiul cataral**, diagnosticul diferenţial se face cu: virozele respiratorii acute (rinofaringitã, adenoiditã, laringitã, bronşitã, bronhopneumopatii), gripa, adenovirozele, rujeola în perioada de invazie.

În **stadiul convulsiv**, diagnosticul diferenţial se face cu: rujeola în invazie, adenovirozele, adenoidita, bronşite, bronhopneumonii, tuberculoza ganglionarã, laringita obstruantã viralã, corp strãin intralaringian sau intrabronşic, spasmul laringian şi stridorul congenital, formaţii mediastinale compresive (tumori, hipertrofie de timus).

PROGNOSTIC

La copii sub 2 ani, prognosticul este sever; în primele luni de viaţã, este foarte sever (mortalitate 5 – 10%). Formele grave, cu encefalitã sau bronhopneumonie au un prognostic rezervat, atât imediat, cât şi tardiv. Cu cât vârsta este mai mare, cu atât riscul de mortalitate şi de complicaţii este mai mic.

TRATAMENT

Cazurile uşoare şi medii se trateazã la domiciliu, în condiţii de izolare. Formele grave, cele complicate, ca şi cazurile la sugari se trateazã în spital. Bolnavii trebuie sã fie ţinuţi în camere cu mult aer, eventual aer rece sau chiar aer liber, când este posibil.

Regimul alimentar trebuie sã fie bogat, repartizat în mai multe prânzuri mici, care se repetã, în general dupã accese.

Tratament antimicrobian

Se foloseşte de obicei Eritromicina (Eritromicinã propionil) în doze de 30 mg/Kgcorp/zi, per os. Când nu se poate folosi calea oralã (vãrsãturi) se foloseşte Ampicilinã injectabilã 100 mg/Kgcorp/zi. Durata tratamentului cu antibiotice este de 6–12 zile. La copilul mare şi la adult, se pot administra, cu aceleaşi bune rezultate, Tetraciclinã sau Spiramicinã (Rovamicyn).

Tratamentul cu antibiotice este cu atât mai eficace, cu cât este aplicat mai precoce. El reuşeşte sã sterilizeze organismul de B. pertussis.

Imunoglobulinele umane specifice antipertussis pot fi administrate cu efecte bune, în doze de 0,2 ml/Kgcorp, în formele severe, mai ales la sugari.

Corticoterapia se aplicã, cu bune rezultate, în formele severe ca şi în cele complicate cu encefalitã sau bronhopneumonie.

Sedarea tusei este necesarã, atunci când este foarte frecventã şi obositoare; ea se poate obţine cu barbiturice (Fenobarbital), prometazinã (Romergan); când tuse se însoţeşte de vîrsãturi, se administreazã clorpromazinã (Clordelazin), 2 mg/Kgcorp/zi. Sedativele sunt contraindicate în

formele asfixiante de boalã, însoțite de apnee, în care este necesarã o supraveghere atentã şi permanentã a bolnavului, curãțirea de secreții şi, la nevoie, mãsuri de reanimare respiratorie.

Ca tratament de ridicare generalã a rezistenței se pot administra vitamina C, grupul B, A+D.

Tratementul complicațiilor bronhopulmonare, prin suprainfecție bacterianã se trateazã cu asocieri de antibiotice, care sã acopere germenii mai frecvent incriminați (stafilococ şi bacili gramnegativi) de obicei se utilizeazã asocierea Eritromicinã + Gentamicinã (sau Kanamicinã) sau Oxacilinã + Gentamicinã; în afara tratamentului antimicrobian al tusei convulsive se adaugã, la nevoie, corticoizi, oxigen.

Encefalita pertussis se trateazã cu corticoizi, soluții hipertonice de glucozã şi de manitol, sedative.

PROFILAXIE

Tusea convulsivã face parte din grupa bolilor infecțioase la care internarea nu este obligatorie. Izolarea bolnavilor se face 4 sãptãmâni, de la începutul perioadei convulsive. Contacții sub 3 ani pot fi protejați cu imunoglobuline umane specifice antipertussis sau cu antibiotice.

Profilaxia generalã se realizeazã prin vaccinarea cu vaccin antipertussis. Existã 2 tipuri de vaccin:

- vaccin corpuscular care se utilizeazã în România. Eficacitatea este peste 80%; imunitatea postvaccinalã dureazã 12 ani şi are reactogenitate mare (reacții locale: durere, tumefiere şi generale: febrã, anorexie, vãrsãturi, encefalopatie cu sechele neurologice);

- vaccin acelular–conține PT şi FHA şi aglutinogene. Este obținut prin recombinare genetică. Are reactogenitate mai mică şi eficacitatea este în curs de evaluare.

Prima vaccinare se face la vârsta de 3–9 luni; primul rapel se face dupã 6–9 luni, iar al doilea rapel se face dupã 18–24 luni.

5. INFECȚII ALE CAVITĂȚII ORALE

5.1. ANGINE ACUTE

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Anginele acute sunt inflamații ce cuprind inelul limfatic Waldeyer, faringele posterior, orofaringele, lueta, stâlpii amigdalieni, vălul palatin, determinate de agenți bacterieni sau virali. Ele pot fi localizate sau pot avea caracter invaziv cu extindere loco- regională în sfera ORL şi pot avea efecte toxice la distanță, prin exotoxinele produse de unele bacterii (în difterie, scarlatină etc.).

Uneori determină infecții cronice de focar, ce afectează în timp şi la distanță organe importante (cord, rinichi etc.).

ETIOLOGIE

Anginele acute au etiologie **virală** (55% din cazuri): rinovirusuri, corona-virusuri, adenovirusuri de tip 3; 4; 7; 14; 21, herpes simplex tip 1; 2, virusuri paragripale tip 1; 4, virusuri gripale tip A; B, virusul Epstein-Barr (v. EB), HIV, coxackie A tip 2; 4; 6; 8; 10, virusul citomegalic şi **bacteriană** (45% din cazuri): streptococul β-hemolitic de grup A (90% din cazuri), streptococi din grupul B, C, stafilococ patogen, pneumococ, meningococ, asociație fuzo-spirilară, bacili gram-negativ–Yersinia enterocolitica, gonococi–(Neisseria gonorrhoeae), mycoplasma pneumoniae, treponema pallidum, corinebacterium diphteriae.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiile de anginã acutã apar predominant în lunile reci. Rinovirusurile produc epidemii anuale mai ales toamna şi primãvara. Coronavirusurile determinã epidemii iarna, v. gripale în lunile decembrie – aprilie. La militari, apar epidemii de infecții acute respiratorii în lunile reci produse de adenovirusuri, iar în populația generalã acestea determinã şi epidemii de febrã faringoconjunctivalã vara.

Infecțiile streptococice apar în sezonul rece, cu incidență maximă la sfârşitul iernii şi începutul primăverii.

Caracteristic pentru virusurile respiratorii este **transmiterea** în cadrul membrilor familiei, copiii fiind, de obicei, **rezervorul major** de infecție.

PATOGENIE SI ANATOMIE PATOLOGICA

Mecanismul patogenic variază în funcție de agentul etiologic.

În cazul rinovirusurilor efectul direct de lezare al mucoasei nasofaringiene nu este atât de evident ca în cazul adenovirusurilor sau v. coxsackie şi predomină mecanismele fiziopatologice mediate de bradikinină.

Existența purtătorilor asimptomatici de streptococ β-hemolitic de grup A arată importanța statusului imun al gazdei. **S. pyogenes** elaborează o serie de exotoxine: toxina eritrogenă, hemolizine, streptokinază, dezoxiribonuclează, hialuronidază, care au un rol important în patogenia bolii.

Din punct de vedere anatomopatologic, anginele virale sunt caracterizate de hiperemie şi edem ale amigdalelor şi mucoasei faringiene. În cazul infecției cu v. EB şi cu adenovirusuri apare un exudat inflamator marcat la nivelul faringelui însoțit de adenopatii.

În infecțiile herpetice şi cu v. coxsackie A apar vezicule şi ulcerații ale mucoasei faringiene.

Infecția streptococică se caracterizează prin inflamație intensă a mucoaselor cu exudat şi uneori hemoragii mucoase. În difterie, există o pseudomembrană fibroasă ce conține epitelii necrozate, leucocite şi colonii bacteriene.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic variază în funcție de etiologie. Anginele se pot clasifica în funcție de etiologie sau în funcție de aspectul clinic.

CLASIFICAREA CLINICĂ A ANGINELOR ACUTE

1. ANGINELE ERITEMATOASE pot fi de etiologie virală sau bacteriană.

Virusurile implicate sunt: rinovirusurile, coronavirusurile, v. gripale, v. paragripale. Angina determinată de ele are următoarele caracteristici: eritem discret şi difuz, faringe cu aspect granulos.

Bacteriile implicate sunt: streptococul β-hemolitic de grup A, streptococi din grupele B, C, Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

Angina streptococică se caracterizează prin: congestie intensă, roşie-violacee, cu aspect net delimitat "tras cu compasul" şi aspect patognomonic al limbii (de la saburală la zmeurie) – ciclu lingual. Angina produsă de Arcanobacterium hemolyticum este asemănătoare clinic cu cea streptococică. Apare mai frecvent la copii, adolescenți, adulți tineri şi se asociază cu rash tegumentar difuz, maculopapulos eritematos, uneori pruriginos.

Anginele produse de Chlamydia pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae se asociază de obicei cu afectare bronşică şi pulmonară.

2. ANGINELE ERITEMATO–PULTACEE sunt caracterizate de depozite insulare albicioase sau gălbui la nivel amigdalian.

Etiologia poate fi virală, de obicei v. EB (vezi capitolul respectiv) sau bacteriană când angina este cripticolacunară, caracterizată prin prezența de dopuri albe de puroi în criptele amigdaliene şi este determinată de streptococul β-hemolitic de grup A, pneumococ, stafilococ.

Rareori, angina mai poate fi produsă de Candida albicans.

3. ANGINELE PSEUDO–MEMBRANOASE sunt caracterizate clinic de amigdale acoperite complet de un depozit alb-gălbui net purulent sau alb – gălbui cenuşiu (când rețeaua de fibrină este bine reprezentată).

Agentul etiologic cel mai frecvent este streptococul β-hemolitic de grup A, foarte rar, bacilul difteric.

Acelaşi aspect clinic apare în cazul suprainfecției bacteriene din mononucleoza infecțioasă şi hemopatii maligne.

4. ANGINELE VEZICULOASE pot fi determinate de virusuri din familia Herpetoviridae sau enterovirusuri.

Angina herpetică este dată de virusul herpes simplex tip 1 şi 2 şi are debut brutal cu: febră, frisoane, curbatură, adenopatie cervicală. Erupția veziculoasă caracteristică este dispusă "în buchet", mucoasa este eritematoasă. Aceste leziuni apar la nivelul faringelui, buzelor şi, caracteristic, la nivelul palatului.

Leziunile au o evoluție de 7 – 15 zile, lasă eroziuni mici, superficiale, foarte dureroase, cu lizereu eritematos, acoperit cu exudat cenuşiu – gălbui. Histo – patologic se caracterizează prin degenerescență hipertrofică a celulelor epiteliale.

Herpangina este datã de virusul Coxackie A_{10} şi apare în epidemii la copiii mici (sub 2 ani). Debutul este brusc, cu: cefalee, mialgii, corizã, vãrsaturi urmat în 24 – 48 ore de apariția unor vezicule mici (diametru de 1 – 2 mm), cu un halou congestiv, pe pilierii anteriori, uvulã, amigdalele palatine, vãlul palatin şi peretele posterior al faringelui care lasã exulcerații mici, cu contur policiclic, cu lizereu eritematos.

Herpesul Zoster faringian este o neuro – ganglio – radiculitã produsã de virusul varicelo – zosterian pe traiectul nervilor V şi IX. Se caracterizează prin dureri intense, nevralgii, cu paroxisme insuportabile, parestezii buco – faringiene penibile. Erupția este asemãnãtoare cu cea din herpes; este unilateralã, nedepãşind linia medianã. Histopatologic se caracterizează prin prezența de celule multinucleate.

5. ANGINELE ULCEROASE

a. Angina din infecția VIH se caracterizează prin: incubație de 3 – 5 sãptãmâni, iar clinic se manifestã cu febrã, mialgie, artralgie, rash maculo – papulos nepruriginos. Dupã încã o sãptãmânã apare limfadenopatia. Examenul obiectiv evidențiază anginã ulceroasã (hiperemie faringianã cu ulcerația mucoasei).

b. Angina Duguet din febra tifoidã se caracterizează prin prezența unei ulcerații superficiale unilaterale pe marginea liberã a vãlului palatin, ovalarã, simetricã, fugace (durata 3 – 7 zile), diametrul 10 mm, margini netede, fund grizonat.

c. Angina din febra aftoasã se caracterizează prin ulcerație cu fund alb-murdar la nivelul faringelui, foarte dureroasã şi febrã. Febra aftoasã este o zoonozã profesionalã

6. ANGINELE ULCERO – MEMBRANOASE

a. Angina Plaut – Vincent este produsã de o asociație fuzo – spirilarã (bacili gram negativi fuziformi şi spirili). Se caracterizează prin ulcerație unilateralã, acoperitã cu false membrane purulente cu miros fetid. Apare mai frecvent la adulți şi tineri şi uneori evolueazã spre formare de abces periamigdalian şi mediastinitã.

b. Angina din Antrax (Cãrbune) este o zoonozã şi o boalã profesionalã. Apare dupã contactul cu animale bolnave sau produse contaminate. Evoluția este frecvent letalã.

Clinic se manifestã prin ulcerații întinse şi leziuni necrotice acoperite de membrane – pe o singurã amigdalã, edem foarte mare, ce cuprinde şi peretele faringian (pânã la insuficiențã respiratorie obstructivã), hipersalivație, halenã fetidã, stare generalã foarte alteratã, cu: febrã peste 40^0C în platou, adenopatie satelitã foarte mare, unilateralã, edem supraiacent pãstos, moale, indolor, tegumente supraiacente palide.

Examenul bacterilogic din pseudomembrane evidențiază bacili gram – pozitivi, cu capete tãiate drept. În culturi apar colonii mari, albe, vãtoase.

Tratamentul constã în administrarea de Penicilinã G: 1,6 – 3,2 mil. UI/24 ore i.v. timp de 6 – 12 zile sau Eritromicinã sau Tetraciclinã (alternativ cu Eritromicinã).

7. ANGINELE ULCERO-NECROTICE ŞI ULCERO–GANGRENOASE sunt forme severe de anginã şi se caracterizează clinic prin: semne generale de stare toxico – septicã, iar local prin ulcerații adânci, neregulate, cu depozite cenuşii sau false membrane cu perforații amigdaliene, sialoree, halenã fetidã, adenopatii loco – regionale foarte mari ("gât proconsular").

a. Angina Henoch poate fi primarã sau secundarã (scarlatina gravã).

Agentul etiologic este streptococul β-hemolitic de grup A asociat cu anaerobi. Debutul este brusc, cu febrã 40^{0}C, stare toxico – septicã, iar local: ulcerații profunde şi neregulate pe amigdale şi în jur, ce progresează rapid şi se acoperã de depozite cenuşii şi false membrane sângerânde.

b. **Angina gangrenoasã** este determinatã de florã anaerobã complexã: Clostridium, Bacteroides funduliformis, Bacilul Ramosus. În patogenia bolii intervin doi factori: agentul etiologic şi mecanismele de apãrare. Bacteriile implicate sunt germenii aerobi (streptococul β-hemolitic de grup A)asociați cu o multitudine de bacterii anaerobe (stafilococi anaerobi, fuzo-spirili, Bacteroides fragilis etc.). Acest tip de anginã apare la bolnavii cu imunodepresie marcatã prin nefropatii grave, la caşectici, agranulocitozã (boala Schultze), hemopatii maligne (leucemie acutã), neoplasm amigdalian suprainfectat. Leziunile au caracter necrozant, cu pierderi importante de substanțã ale structurilor faringiene.

Clinic se observã un placard necrotic ce acoperã amigdala şi vãlul palatin, hiperemie intensã, cu periarteritã şi endoarteritã obliterantã–necrozã–hemoragii în zona ulceratã, cu menținerea desenului lumenului vascular (care este ridigizat de inflamația periarterialã). La locul leziunii existã resturi de țesut conjunctiv şi fibre musculare elastice.

Angina gangrenoasă se manifestă prin febră 40^{0}C, vărsături, diaree, colaps, puls filiform, stare de prostrație, semne funcționale faringiene(disfagie atroce, pareză de văl cu voce nazonată, jetaj lichidian pe nas), halenă fetidă, salivație murdară şi fetidă, secreții muco – purulente şi fragmente de țesuturi necrozate, adenopatii satelite, cu periadenită – "gât proconsular"

Examenul clinic local evidențiază evoluția leziunilor în două faze:

faza I – placarde cenuşii – maronii pe amigdale, pilieri şi văl palatin, care se elimină

faza II – ulcerație neregulată cu fund cenuşiu – murdar, sângerând. Mucoasa din jur este congestionată, punctată cu zone hemoragice şi flictene (cu conținut roşietic); ele au tendința la confluare şi extensie.

Evoluția este fatală (frecvent), decesul survine în caz de septicemie prin colaps terminal şi prin erodarea vaselor mari cu hemoragie fudroaiantă.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg, în doze masive şi reanimare şi terapie intensivă.

c. Angina morvoasă se caracterizează prin debut brusc, febră mare, dureri musculare şi articulare intense, obstrucție nazală, scurgeri pio – sanguinolente murdare din nas, adenopatii satelite cervicale. Examenul clinic al faringelui evidențiază pustule necrozante şi ulcerații perforante ale vălului palatin. Diagnosticul este susținut şi de IDR cu maleină pozitiv.

8. ANGINELE FLEGMONOASE

a. Flegmonul amigdalian şi periamigdalian apare mai frecvent la vârsta de 9-11 ani, este frecvent unilateral. Amigdala inflamată bombează în cavitatea bucală, este împinsă pe linia mediană, antrenând şi lueta, examenul local arată asimetria istmului faringian. Se manifestă prin sindrom infecțios foarte marcat, instalat brutal, cu: febră 40^{O}C, dureri vii la deglutiție, masticație imposibilă, adenopatie satelită, voce nazonată şi stinsă, dificultăți respiratorii, prin propagarea

edemului la laringe (edem glotic) –insuficiență respiratorie obstructivă- asfixie – trismus, hipersalivație.

b. Angina Ludwig (flegmonul difuz al planşeului bucal) este produsã de streptococul β-hemolitic de grup A, apare mai frecvent la imunodeprimați. Anatomopatologic se caracterizeazã prin supurație difuzã a tuturor structurilor faringelui. Boala este foarte gravã. Frecvent se asociazã cu anaerobi: bacteroides fragilis, bacil ramosus, léptothrix.

Clinic se caracterizează prin debut brusc, cu stare generală alterată, febră, înaltă în platou, paloare, stare toxică, tahicardie, puls filiform, polipnee, delir.

Se manifestã prin flegmon dur, difuz, nefluctuent, cu aspect de celulitã flegmonoasã, care invadeazã spațiile: perilaringian, supraclavicular, carotidian, ceea ce determinã asfixie. La incizia flegmonului se dreneazã o secreție putridã şi fetidã. Se poate complica cu: condrita cartilajului laringian, disecarea planurilor musculare, tromboze mari ale vaselor cervicale, difuziune în mediastin şi plãmân, septico-pioemie letalã.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg, parenteral în doze mari.

9. ADENOIDITA (ANGINA RETRONAZALĂ) reprezintă afectarea țesutului limfoid nasofaringian, care poate fi sau nu asociat faringoamigdalitei. Se caracterizează prin hipertrofierea acestui țesut limfoid ceea ce perturbă pasajul aerului prin nas, obstruează trompele lui Eustachio şi blochează clearance-ul mucoasei nazale.

Clinic se manifestă prin respirație orală şi rinoree persistentă. Respirația orală poate fi prezentă numai în timpul somnului, când copilul doarme pe spate şi poate fi însoțită de sforăit. Când hipertrofia este importantă, respirația orală se menține şi ziua şi mucoasa orală şi buzele sunt uscate. Alte semne clinice care pot apare sunt: vocea nazonată, tuse nocturnă, modificări anatomice (facies adenoid): palat îngust şi adânc, mandibulă elongată, otită medie cronică, scăderea auzului prin blocarea trompelor lui Eustachio.

Deoarece copiii mici nu pot respira pe gură în timpul somnului apar tulburări de respirație: tiraj intercostal, bătăile aripilor nasului, uneori chiar insuficiență respiratorie cu hipoxie, hipercapnie şi acidoză în timpul somnului. Dacă tulburările respiratorii sunt cronice pot determina hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar.

Rareori se poate complica cu abces adenoidian care determină un sindrom febril prelungit.

Diagnosticul se pune prin examen ORL care evidențiază hipertrofierea vegetațiilor şi gradul de obstrucție a căilor aeriene.

Tratamentul constă în adenoidectomie care este indicată în cazul apariției simptomelor: voce nazonată, respirație orală, episoade repetate de otită medie sau rinofaringită, scăderea auzului, facies adenoidian.

COMPLICAȚII

a) Complicații precoce:

• complicațiile septice, prin invazie în sfera ORL: limfadenita supurată, angina Ludwig (flegmonul planşeului bucal);

• tromboflebitele regionale;

• nefrite supurate de focar;

• septicemii: Boala Lemiérre (septicemia post anginoasă) este determinată de **Fusobacterium necrophorum** (anaerob), apare la adolescenţi şi adulţii tineri, caracterizată prin tromboflebita septică a venei jugulare, metastaze septice diseminate (plămân etc.).

b) Complicații tardive:

sindroame post-anginoase cu streptococ β-hemolitic de grupa A (reumatism articular acut, coree minor, glomerulonefrită difuză acută, eritem nodos).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice**, **clinice** şi de **laborator.**

Diagnosticul de laborator cuprinde:

- hemograma, care este caracteristicã în mononucleoza infecțioasã hemopatii maligne. Poate fi utilã pentru difertențierea etiologiei virale de cea bacterianã (în infecțiile virale, numãrul de leucocite este scãzut cu limfocitozã, în infecțiile bacteriene numãrul de leucocite este crescut şi predominã neutrofilele);

- examenul bacteriologic constã în evidențierea agentului etiologic în exudatul faringian: cultivare şi izolare pe medii de culturã, respectiv culturi celulare; evidențierea antigenului prin teste rapide cu anticorpi marcați (pentru evidențierea streptococului β hemolitic grup A are specificitate de 90% şi sensibilitate de 95%, spre deosebire de cultură, care are specificitate şi sensibilitate de 50%- 60%).

- teste serologice: ASLO (mai mare decât 250 UI/ml) pentru streptococul β hemolitic grup A, teste serologice pe seruri perechi, pentru virusuri (RFC, HAI, RIA, ELISA etc.).

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde de forma bolii, este în general favorabil, cu excepția anginelor ulceronecrotice, gangrenoase şi flegmonoase.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic trebuie adaptat etiologiei şi formei clinice de boală. Angina streptococică se tratează cu **Penicilină G** sau **V** (50.000U/Kgcorp/zi) apoi, **Moldamin** (1,2 mil.U i.m. la adult şi 0,6 mil. U i.m. la copil) sau **Eritromicină** sau cefalosporine de generația I **(Cefalexina).** Sunt contraindicate: Tetraciclina, Ampicilina, Sulfamidele, Streptomicina.

Angina stafilococică se tratează cu **Eritromicină**.

În anginele fusospirilare este indicată **Penicilina G** asociată, eventual, cu **Metronidazolul**, timp de 6 zile.

Anginele din hemopatiile maligne vor fi tratate cu **Eritromicină** sau **cefalosporine** sau **Rifampicină.** Nu se vor utiliza: Cloramfenicolul, sulfamidele, Cotrimoxazolul.

În infecțiile cu Bacteroides melaninogenicus sunt indicate: **Ticarcilina**, **Clindamicina**, **Cloramfenicolul**, **Augumentinul** sau **Tienamul**.

Faringita determinată de Arcanobacter nu răspunde la tratamentul cu Penicilina V, dar răspunde la tratament cu **Moldamin** sau **Eritromicină**.

Infecția cu virusul gripal A poate fi tratată, la debut, cu **Amantadină**.

Faringita herpetică la imunodeprimați trebuie tratată cu **Acyclovir** pe cale generală.

Candidoza faringiană poate fi tratată cu **Stamicină**, **Diflucan**.

Sunt contraindicate administrările de antibiotice în infecțiile virale pure sau micotice.

Tratament local: aplicații cu soluții dezinfectante, cicatrizante (glicerină, violet de gențiană, gargară cu ceai de mușețel, apă bicarbonatată etc.). Nu se face tratament local cu: substanțe antiseptice iritante, Penicilina G sau sulfamide (sunt alergizante), badijonări cu petrol sau albastru de metilen.

Tratamentul simptomatic se face cu antitermice, antialgice.

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale este indicat în formele severe de angină.

PROFILAXIE

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală şi colectivă, educarea populației.

Amigdalectomia este indicată la copiii cu episoade repetate de angină.

În cazul sindroamelor post streptococice se face profilaxie secundară cu Penicilina V sau Moldamin.

Profilaxia specifică se face prin imunizare activă antidifterică, antigripală, sau prin administrare de Amantadină în epidemiile de gripă A.

La imunodeprimați se face profilaxia anginelor herpetice cu Acyclovir.

5.2. DIFTERIA

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Difteria este o boalã acutã infecțioasã şi contagioasã produsã de **Corynebacterium diphteriae**, bacterie care se multiplicã la poarta de intrare şi provoacã fenomene locale, regionale şi generale caracteristice, datorate unei exotoxine foarte puternice pe care bacilul difteric o secretã.

Difteria, cunoscutã din cele mai vechi timpuri ca o boalã mult temutã, producea epidemii de angine şi crup, cu o mortalitate foarte mare, mergând pânã la 50%. Apariția serului antidifteric, ca tratament specific, a redus mortalitatea la 1 – 10%.

Introducerea imunizãrii active antidifterice cu anatoxinã difterică a determinat un declin considerabil al morbiditãții prin difterie. În țãrile care au aplicat vaccinarea antidifterică, difteria este foarte rarã. Ea apare numai la persoanele nevaccinate, sau în cazuri deosebite, în care, organismul produce anticorpi în titruri protectoare.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al difteriei este **Corynebacteruim diphteriae**, un **bacil gram pozitiv**, de 2–4 microni lungime, cu capete îngroşate ca o mãciucã sau ca un pişcot. La capete se aflã **granulații metacromatice Babeş – Ernst**. Bacilii difterici se dispun în formã de litere chinezeşti, sunt imobili, nu au capsule şi nu fac spori.

Pentru cultivarea bacilului difteric se pot utiliza următoarele **medii de cultură**: mediul Löffler (ser coagulat de bou), mediul Tietz (sânge, telurit de potasiu, cisteină), O.C.S.T. (ou, cisteină, ser, telurit).

După caracterele de cultură şi biochimice s-au descris 3 tipuri de bacili difterici: **gravis, intermedius şi mitis.** Toate aceste 3 tipuri pot provoca epidemii, cele mai grave fiind atribuite tipului **gravis**.

Bacilii difterici sunt sensibili la Eritromicină, Clindamicină, Penicilină, Tetraciclină, Cloramfenicol.

Ei produc o exotoxină solubilă, filtrabilă, care produce leziunile de **degenerescență** din miocard, ficat, rinichi şi sistem nervos determinând simptomele caracteristice difteriei. Toxina produsă de cele 3 tipuri pare a fi identică. Majoritatea tulpinilor de bacil difteric gravis şi intermedius, sunt toxigene. Exotoxina difterică este foarte toxică pentru om. Atât tulpinile toxigene cât şi cele netoxigene pot produce boala, dar numai cele toxigene produc miocardită şi nevrită.

Toxina este distrusă de căldură (la 40^{0}C), timp de 1 lună . Sub acțiunea formolului, toxina difterică pierde puterea toxică, păstrează calitățile antigenice, rezultând anatoxina difterică.

EPIDEMIOLOGIE

Difteria este răspândită în întreaga lume. În regiunile temperate domină angina şi crupul difteric, incidența fiind maximă în peroada toamnă- iarnă. În zonele tropicale şi subtropicale infecția cu bacili difterici este mai frecventă la nivelul tegumentului, caz în care contagiozitatea este mai mare. Difteria apare sporadic, **endemic** şi **epidemic** şi este mai ales o boală a copilăriei.

În ultimul timp au apărut cazuri de difterie mai mult în grupele de vârstă mari, mai ales la cei care nu au fost vaccinați.

Sursa de infecție este numai omul: bolnavii şi purtătorii de bacili difterici (nazofaringieni şi tegumentari). Proporția de purtători în populație este în medie de peste 1%; rolul epidemiologic al purtătorilor este mai mare decât al bolnavilor.

Transmiterea se face în general prin contact direct, aerogen, dar este posibilă şi transmiterea prin obiecte proaspăt contaminate cu secreții infectante.

Perioada de contagiozitate depinde de durata stării de purtător. Există purtători convalescenți şi purtători cronici.

Copiii născuți din mame imune posedă o imunitate pasivă timp de 4 – 6 luni. **Imunitatea** după boală nu se obține în mod constant şi de aceea, pentru obținerea imunității durabile, la aceştia se aplică imunizarea activă.

Starea de imunitate depinde de prezența şi de titrul anticorpilor difterici antitoxici din sânge – titrul minim protector fiind de 0,03 UAI/ml de ser.

Aprecierea **receptivității** sau imunității față de difterie se face prin **testul Schick**, prin injectare intradermică a 0,1 ml toxină difterică purificată. Când bolnavul posedă 0,03 UAI de antitoxină difterică în sânge, testul Schick este negativ, ceea ce denotă o lipsă de receptivitate față de difterie. Când testul este pozitiv, bolnavul este receptiv la difterie. Testul Schick este un test valoros de apreciere în masă, a receptivității față de difterie.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Bacilii difterici se multiplicã la poarta de intrare – mucoase(nas, faringe, conjunctive), plãgi tegumentare etc. Ei **nu au putere invazivã**. Prin dezvoltare la poarta de intrare, bacilii difterici elaboreazã exotoxina diftericã, care difuzeazã în organism pe cale sanghinã, determinând întreaga simptomatologie clinicã a difteriei. Ea conține o componentã letalã şi o componentã de rãspândire în care se cuprinde o **hialuronidazã**, un **factor necrotic** şi un **factor hemolitic**. Existã tulpini de bacil difteric puetrnic toxigene, slab toxigene sau netoxigene. Tulpinile netoxigene pot deveni toxigene prin acțiunea fagilor specifici – fenomen de inducere a toxigenezei în prezența fierului în mediu.

Toxina difterică produce local, un proces de inflamație a mucoasei, cu necroza epiteliului şi o alterare a pereților vasculari, rezultând un edem intens şi apariția unui exudat fibrinos, care se constituie sub forma unor false membrane, consistente şi aderente. Procesul local are o mare tendință extensivã, putând cuprinde amigdalele, pilierii anteriori şi posteriori, lueta, vãlul palatului, faringele şi chiar întreg arborele traheobronşic care se tapeteazã cu o falsã membranã ca un mulaj al cãilor respiratorii. Falsele membrane, de culoare alb-cenuşie sau brune-hemoragice, sunt constituite dintr-un **strat superficial** de celule necrozate, un **strat mijlociu** cu o rețea bogatã şi compactã de fibrinã, care dã consistența falsei membrane şi un **strat profund**, prin care falsa membranã aderã de mucoasã.

Exotoxina, elaboratã de bacilii difterici, pãtrunde în circulația generalã. Resorbția de toxinã se produce mai intens în zone foarte vascularizate, cum sunt amigdalele, rezultând în aceste situații toxemie mai puternicã, manifestatã prin febrã, paloare, obosealã şi prostrație. Toxina difterică are o mare afinitate pentru miocard, rinichi şi țesutul nervos producând în aceste țesuturi fenomene de degenerescențã; toxina se fixeazã pe aceste țesuturi extrem de rapid, producând complexe ireversibile, care nu mai pot fi neutralizate de antitoxina difterică.

La nivel celular toxina **interferã sinteza proteinelor** prin blocarea factorului de elongație (enzimã ce se leagã specific de ribozomi şi are un rol în sinteza proteicã). Celula nu mai poate sintetiza proteine şi moare. O moleculã de toxinã poate omorî o celulã.

Difteria malignã se caracterizează prin edem cu permeabilizare externã a peretelui vascular cu hemoragii multiple şi stare toxicã gravã. Evoluția este de obicei letalã chiar cu tratament corect.

În patogenia difteriei maligne, se pare cã intervin mai mulți factori: tulpini foarte toxigene, care secretã exotoxinã în ritm rapid, lipsa de apãrare localã, asociații bacteriene (streptococi, stafilococi, anaerobi), localizare în funcție de vârstã, alte boli coexistente.

Difteria se caracterizează prin leziuni degenerative şi toxice în mai multe organe. În miocard se constatã edem, infiltrație celularã, leziuni de degenerescențã hialinã şi grãsoasã a fibrelor miocardice şi a sistemului de conducere. În sistemul nervos sunt modificãri degenrerative, în neuroni şi în fibrele nervoase, rezultând nevrite toxice periferice, cu dezintegrarea tecii de mielinã şi transformãri grãsoase. În rinichi apar leziuni predominant tubulare, de nefrozã şi în glomeruli. În ficat şi glandele suprarenale apar leziuni de degenerescențã.

TABLOUL CLINIC

Incubația 2 pânã la 6 zile.

Difteria poate avea variate localizãri: amigdalo-faringianã (**angina diftericã**), laringianã (**crupul difteric**), nazalã (rinita diftericã), conjunctivalã, anogenitalã, cutanatã.

Angina diftericã reprezintã localizarea cea mai frecventã a infecției difterice.

Debutul este insidios, cu febrã moderatã, însoțitã de oboseală marcată, vãrsãturi, greațã, anorexie, dureri la deglutiție. La examenul cavitãții bucale se remarcã o roşeațã a amigdalelor cu formarea unui exudat opalin care se transformã rapid în false membrane.

Perioada de stare începe odatã cu apariția falselor membrane. Amigdalele sunt hipertrofiate şi hiperemiate. **Falsele membrane** acoperã amigdalele; se întind rapid, cuprinzând pilierii anteriori şi posteriori, lueta, peretele posterior al faringelui şi urcã şi pe vãlul palatului spre palatul dur. Falsele membrane sunt de culoare sidefie, alb-gãlbuie, de consistențã importantã ca de "şorici", aderente de structurile din profunzime. Ele nu se pot detaşa, iar detaşate cu forța, lasã zone ulcerate sângerânde, unde se reface rapid altã falsã membranã. Datoritã consistenței ei, falsa membranã nu se dezagregã în apã. Falsele membrane se însoțesc de un edem intens faringian, care se poate extinde şi exterioriza în regiunea submaxilarã şi cervicalã şi ajunge la torace.

Ganglionii limfatici regionali se mãresc considerabil, sunt sensibili la presiune. În formele hipertoxice de difterie adenita se însoțeşte de periadenitã, realizând aspectul de "gât proconsular".

Semne generale de **toxemie** sunt prezente în angina diftericã. Febra este foarte micã, în general, în jur de 38^0C. Ceea ce predominã este astenia marcatã, imposibilitatea de a se ridica din pat; faciesul este palid, ochii sunt încercãnați, buzele livide. Pot apare şi vãrsãturi alãturi de o greațã persistentã. Pulsul este slab bãtut, tahicardic, însoțit de hipotensiune arterialã, deseori apare şi oligurie, albuminurie, cilindrurie. Evoluția ulterioarã a difteriei este variabilã. Netratatã corespunzãtor sau tratatã foarte târziu, difteria poate duce frecvent (40 – 60%) la un sfârşit letal. Tratatã în a 2-a sãptãmânã de boalã, difteria produce complicații redutabile.

În cazurile tratate în timp util, febra scade în 24 de ore, falsele membrane nu se mai extind, se resorb treptat şi dispar dupã 3 – 4 zile.

Forme clinice

Forme rudimentare şi atipice, care apar mai ales la vaccinați, au aspectul de anginã eritematoasã sau pultacee. Evoluția este mai uşoarã, dar posibilitatea de apariție a complicațiilor este aceeaşi ca în difteria comunã. Diagnosticul este posibil numai prin examen bacteriologic.

Angina diftericã malignã se recunoaşte prin prezența unor semne locale şi generale intense. În aceastã formã clinicã, debutul este mai brusc, iar starea generalã se altereazã rapid. Falsele membrane se extind rapid şi sunt de aspect brun, datoritã hemoragiilor locale. Bolnavul exaltã un miros fetid. Edemul periganglionar este imens. Pot apare hemoragii multiple, cutanate şi mucoase, ficatul este mãrit în volum; este prezentã o oligurie pronunțatã cu albuminurie. Decesul se produce în câteva zile în insuficiențã cardiocirculatorie gravã.

Difteria laringianã (crupul difteric) reprezintã localizarea la nivelul laringelui a bacilului difteric, cu producerea consecutivã a falselor membrane,

Localizarea laringianã a difteriei poate fi primitivã, atunci când infecția diftericã se localizeazã de la început şi independent la nivelul laringelui sau secundarã, când infecția laringianã urmeazã anginei difterice sau rinitei difterice.

Crupul difteric apare mai ales la copiii mici între 1 – 4 ani.

Clinic, tabloul este de laringită obstruantă acută, la care se adaugă semnele toxemiei difterice.

Boala debutează necaracteristic cu febră moderată, paloare, nelinişte, răguşeală şi tuse. În perioada de stare, evoluția se produce în trei etape:

Etapa disfonică este caracterizată prin tuse, la început o tuse banală, apoi supărătoare cu o tonalitate deosebită, cu aspect lătrător, apoi o tuse surdă. Vocea la început răguşită devine rapid voalată, apoi ştearsă şi în curând se ajunge la afonie.

Etapa dispneică este caracterizată prin dificultăți în respirație, se manifestă prin dispnee care obligă bolnavul la eforturi respiratorii de cornaj (respirație zgomotoasă prelungită), tiraj suprasternal, supra şi subclavicular, intercostal, epigastric, în inspirație, datorită diferenței de presiune între pulmon şi presiunea atmosferică şi caracterizat prin deprimarea foselor respective în timpul inspirului.

Etapa asfixică este caracterizată prin accese de sufocație, cu agitație marcată, groază, paloare marcată, buze şi extremități cianotice. Bolnavul păstrează poziția ortostatică. În final se ajunge la asfixie însoțită de somnolență, față lividă, extremități reci, cianotice, puls neregulat. Netratat, bolnavul poate face convulsii sau intră în comă şi sfârşeşte letal.

Forma comună netratată, duce la exitus. Tratată la timp cu întreg arsenalul terapeutic, crupul difteric se poate vindeca, dar pericolul complicațiilor tardive rămâne o problemă.

În formele grave, se produce extensia falselor membrane în jos, în arborele bronşic, ceea ce agravează situația şi evoluția este mai gravă.

Uneori este necesară extragerea falselor membrane prin bronhoscopie.

Difteria nazală este localizarea la nivelul mucoasei nazale a infecției difterice. Ea poate fi primară sau secundară unei angine difterice. Clinic se remarcă o rinită, adesea unilaterală, cu un exudat seros sau serosanghinolent, care duce la formarea de cruste hemoragice şi apoi de false membrane. Scurgerea serosanghinolentă duce la erodarea narinei şi a tegumentului invecinat.

Resorbția de toxină nu este atât de mare în această formă de difterie şi de aceea semnele generale de toxemie nu sunt marcate.

Netratată, difteria nazală evoluează îndelungat şi poate duce la complicații şi mai ales poate constitui o sursă de infecție pentru cei din jur.

Difteria conjunctivală este caracterizată de un edem intens conjunctival şi palpabral cu roşeață şi formarea de false membrane.

Difteria otică este rară, ea afectează canalul auditiv extern şi este însoțită de exudat purulent.

Difteria anală şi vulvovaginală prezintă leziuni ulcerative şi cu formare de false membrane la nivelul regiunii perineale.

Difteria cutanată poate apare pe locul unor leziuni cutanate minime: escoriații, plăgi, eczeme, etc.

Merită a fi remarcat că difteria este una din bolile infecțioase în care aplicarea susținută şi corectă a măsurilor profilactice duce la scăderea progresivă până la dispariția acestei boli. Cu toată eficacitatea ei, vaccinarea antidifterică nu duce la dispariția agentului patogen şi nu suprimă total

posibilităţile de îmbolnăvire. La vaccinaţi însă, atât morbiditatea cât şi mortalitatea sunt mult mai reduse, aproximativ de 10 ori faţă de nevaccinaţi.

Tabloul clinic la vaccinaţi, este, de asemenea, foarte polimorf, de la forma comună a difteriei până la forma atipică, frustă care creiază dificultăţi de diagnostic şi uneori trec neobservate, ceea ce duce la o recunoaştere tardivă a bolii. Cea mai mare parte a acestor bolnavi ajung să se interneze în spital după a cincea zi de boală. Majoritatea difteriilor actuale sunt forme uşoare, cu false membrane limitate sau depozite pultacee ce se elimină repede. Mai pot exista însă şi acum în epoca eradicării difteriei, cazuri grave, mai ales din mediul rural cu semne toxice accentuate şi evoluţie severă.

COMPLICAŢII

Complicaţiile difteriei sunt produse de toxina difterică şi rareori prin suprainfecţii bacteriene.

Complicaţiile toxice survin mai frecvent după angina difterică şi crupul difteric, dar ele nu sunt excluse nici după celelalte localizări..

Complicaţiile toxice cele mai importante şi mai frecvente sunt: cardiovasculare, nervoase şi renale.

Complicaţia cardiovasculară este cea mai gravă şi se mainfestă sub formă de miocardită precoce sau tardivă. **Miocardita precoce** apare în primele 10 zile de boală şi se mainifestă prin tahicardie, tulburări de ritm şi insuficienţa circulatorie gravă cu moarte fulgerătoare.

Miocardita tardivă apare în a 2 – 3-a săptămână de boală, când leziunile locale sunt vindecate şi se manifestă prin paliditate accentuată, hipotensiune arterială, puls slab şi filiform la care se adaugă semne de suferinţă cardiacă cu zgomote asurzite, neregulate. Bolnavul este dispneic, are dureri epigastrice, vărsături, hepatomegalie şi decesul poate surveni brusc. Dacă bolnavul este tratat corect şi supravieţuieşte recuperarea este, de regulă, completă.

Complicaţiile sistemului nervos sunt mai frecvente şi afectează de obicei nervii cranieni sau nervii periferici. Ele sunt consecinţa lezării toxice a fibrelor motorii sau sensitive ale nervilor, care suferă un proces de demielinizare. Aceste complicaţii pot fi precoce (în primele 7 zile ale bolii) sau tardive, care apar după vindecarea falselor membrane deci în a 2 – 5-a săptămână de boală.

Complicaţiile nervoase ale difteriei au, de obicei, o evoluţie capricioasă cu localizări care pot apare succesiv, la întâmplare. Ca întindere, leziunile neurologice pot fi localizate, de obicei paralizii de nervi cranieni, sau **generalizate (polinevrite)**, când interesează o serie întreagă de grupe musculare. De obicei aceste complicaţii nervoase au prognostic favorabil, regresează lent, fără sechele.

Paralizia vălului palatului este cea mai frecventă complicaţie neurologică. Ea apare în a 14-a – 21-a zi şi se manifestă prin tulburări funcţionale (voce nazonată, refluarea lichidelor pe nas, hipoacuzie, sforăit în somn, imposibilitatea de fluierat sau suflat) şi modificări locale ale vălului palatului – cu inerţia vălului care atârnă ca o perdea. Această complicaţie este datorită lezării nervilor glosofaringian şi pneumogastric. Paralizia vălului palatin regresează şi se vindecă, de obicei în 2 – 4 săptămâni.

În ordinea descrescândă a frecvenţei şi importanţei complicaţiilor neurologice urmează **paraliziile oculare**, adică de oculomotor comun şi extern şi a muşchiului ciliar. Paralizia

muşchiului ciliar realizează paralizia acomodației, cu imposibilitatea vederii de aproape, ambliopie, micropsie (vede lucrurile mai mici), cu păstrarea reflexului fotomotor. Paralizia oculomotorului este mai rară şi se maifestă prin ptoză palpebrală şi strabism.

Paraliziile membrelor, constituie de fapt, polinevrita şi se manifestă prin paralizii ale muşchilor inervați de nervii afectați (paralizie de sciatic popliteu extern, cubital etc.), ROT abolite, parestezii, dureri. Atât instalarea cât şi regresarea se face lent. Viteza de conducere a impulsului nervos scade la nivelul nervilor periferici (înaintea apariției semnelor propriu-zise de paralizii ale nervilor periferici).

Alte paralizii post difterice mai rar întâlnite sunt: paralizia musculaturii faringiene, laringiene, a diafragmului, paralizie facială etc.

Alte complicații toxice **sunt: afectarea renală care este frecventă, mai ales în difteria malignă; predomină leziunile toxice la nivelul tubilor renali. Glanda suprarenală poate prezenta leziuni degenerative de tip hemoragic.**

Alte complicații prin suprainfecțiecare pot apare în difterie sunt: stomatite, otite medii, bronhopneumonii, pneumonii etc.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe **date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator.**

Datele epidemiologice utile sunt: contactul cu un bolnav sau purtător, antecedentele vaccinale, rezultatul IDR Schick.

Datele clinice sunt cele descrise la capitolul tablou clinic.

Datele de laborator sunt indispensabile, deoarece datele clinice singure nu pot stabili cu certitudine diagnosticul de difterie.

Leucograma arată leucocitoza, cu intensă deviere spre stânga;

Examenul bacteriologic este cel care stabileşte diagnosticul etiologic şi el trebuie făcut în mod obligatoriu în orice angină suspectă de difterie. Diagnosticul bacteriologic al difteriei implică un maximum de urgență în folosirea metodelor de laborator celor mai adecvate. Recoltările de produse patologice se fac din faringe, nas şi din orice altă secreție patologică suspectă, de pe mucoase, plăgi, etc.

Din exudatele patologice se vor recolta obligatoriu mai multe tampoane din care se va face:

- cu tamponul 1 se fac frotiuri care se vor colora cu colorația Gram sau cu albastru de metilen pentru evidențierea corpusculilor metacromatici;
- cu tamponul 2 se va face cultura pe mediul OCST care va fi incubat 12 – 24 ore la 37^0C;
- cu tamponul 3 se vor face însămânțări direct pe mediile solide de elecție, selective şi diferențiale: Löffler, Clauberg, Gundel-Tietz. Aceste însămânțări au scopul de a scurta durata diagnosticului, în cazul când infecția este abundentă şi nu mai necesită o îmbogățire pe OCST.

Deoarece diagnosticul bacteriologic uneori durează câteva zile, în practică, medicul trebuie să decidă conduita terapeutică după criterii clinice şi frotiu. În cazuri puțin dubioase, mai ales la adulți, cu stare generală bună se aşteaptă rezultatul culturii a 2-a zi. În orice caz, imediat ce primeşte un bolnav suspect de difterie, medicul este obligat în afara examenului clinic, să facă frotiu, culturi şi IDR Schick.

Testarea toxigenității tulpinii se face prin inoculare la animale de laborator.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face separat pentru angina difterică şi crupul difteric.

În angina difterică se face diagnosticul diferențial cu orice angină albă, pseudomembranoasă sau ulceronecrotică: angine pultacee(foliculară sau criptică bacteriană sau micotică), angine pseudomembranoase determinate de alți germeni decât difteric (streptococ, stafilococ, pneumococ), la care falsa membrană se detaşează uşor, angina pseudomembranoasă din mononucleoza infecțioasă (formula leucocitară, splenomegalia, reacția Hăngănuțiu-Davidsohn – RPBD, anticorpi EBNA tip Ig M), angina Plaut-Vincent (unilaterală, în frotiu asociația fuso-spirilară), aspectul după amigdalectomie,angina ulceroasă Duguet din febra tifoidă, angina ulceroasă din luesul amigdalian, primar sau secundar (plăci mucoase, febră, rozeola sifilitică, RBW), angina ulceronecrotică Henoch din scarlatina severă, angina ulceronecrotică din boli de sânge: leucemii acute, agranulocitoză (leucograma, mielograma), aspectul din neoplasmul amigdalian, angina gangrenoasă (depozite murdare, necroze întinse, sfacele).

În laringita difterică diagnosticul diferențial se face cu: laringita obstructivă virală (date epidemiologice, aspectul cavității bucale – crupul viral), stridorul congenital din hipertrofia de timus şi din tumori mediastinale (Rx. toracic), edemul glotei de etiologie alergică (boala serului, edem inflamator de vecinătate), corp străin intralaringian (anamneză, afebrilitate, debut brusc), abces retro-faringian (examen ORL), adenopatie traheobronşică (Rx. pulmonar).

PROGNOSTIC

Înaintea seroterapiei, difteria determina o mortalitate de 30 – 50%. Prognosticul actual depinde de forma clinică, de tipul de bacili difterici, de localizare şi mai ales de precocitatea aplicării tratamentului (mortalitate 5 – 10%).

Orice formă de difterie are prognostic rezervat până la vindecare.

Prognostic sever au formele cu membrane difterice extensive, crupul difteric (risc crescut de moarte subită), miocardita, paralizia nervului frenic.

Trombocitopenia şi miocardita cu bloc atrioventricular complet au prognostic foarte **Tratamentul medicamentos specific** grav.

TRATAMENT

Tratamentul difteriei se face numai în spital fiind boală din grupa A, de internare şi declarare obligatorie. Observația medicală se prelungeşte 30 zile, iar în cazurile severe până la 50 zile.

Repaosul absolut la pat va fi de circa 30 zile.

Dieta trebuie să fie hrănitoare, lichidă sau semilichidă, care să poată fi ingerată fără tulburări şi care să asigure hidratare şi necesitățile energetice.

Tratamentul specific cuprinde administrarea **serului antidifteric** 1000 – 4000 U/Kg în funcție de gravitatea clinică şi precocitatea aplicării terapiei, după principiile cunoscute. Serul antidifteric se administrează cu scopul de a neutraliza toxina circulantă. Acesta nu are acțiune pe toxina fixată deja pe celulele sensibile.

Asocierea concomitentă de **anatoxină difterică** este utilă. Administrarea acesteia începe după 7 zile de la aplicarea serului cu doze crescânde urmărind o imunizare activă puternică.

Tratamentul antimicrobian se aplică pentru sterilizarea organismului de bacilul difteric. Antibioticul cel mai adecvat este **Eritromicina propionil** 40 mg/ kg/ zi, sau **Penicilina G** 300.000 u la copii sub 10 kg şi 600.000 u la cei peste 10 kg, timp de 7 – 10 zile.

Tratamentul patogenic cuprinde administrarea de corticoizi, dar numai în formele grave cu stare de şoc. Corticoterapia este indispensabilă în crupul difteric.

Tratamentul de susținere se face prin administrarea de soluții glucozate i.v., aspirarea de secreții, etc.

Pentru crup se dau şi sedative şi la nevoie, oxigen.

În caz de insuficiență cardiacă se administrează tonice cardiace.

Pentru susținerea stării generale se vor administra vitamina C, vitamine din grupulB

PROFILAXIE

Imunizarea organizată a întregii populații infantile cu anatoxină difterică cuprinsă în trivaccinul DITEPER asigură **profilaxia specifică** populației. Vaccinarea se face la 3 – 9 luni, apoi după 6 luni şi mai multe revaccinări la intervale de 3 – 4 ani conform calendarului de vaccinări aprobat de Ministerul Sănătății.

Bolnavii şi suspecții de difterie se internează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase.

Contacții sunt supravegheați 7 zile şi cercetați bacteriologic şi prin reacția Schick. Dacă se izolează bacilul difteric de la contacți se instituie tratament. Contacții asimptomatici imunizați vor primi o doză de anatoxina diftarică (DT). La contacții asimptomatici cu antecedente vaccinale necunoscute se administrează Eritromicină 40 mg/Kg/zi, 7 zile sau o doză de Moldamin (600.000, respectiv 1.200.000 unități i.m.). Contacții care nu pot fi urmăriți vor primi o doză de Moldamin şi vor fi vaccinați. Dacă unul din contacți prezintă simptome sugestive pentru difterie, se începe tratamentul.

5.3. STOMATITE

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Stomatitele sunt inflamații ale cavității bucale, ce cuprind mucoasa jugală, gingivală şi vălul palatin.

ETIOLOGIE

Infecțiile cavității bucale sunt determinate de germenii care fac parte din flora bacteriană normală orală, care este de polimicrobiană.

Studii cantitative indică faptul că **anaerobii** constituie cea mai importantă parte a florei orale rezidențiale.

Suprafața dinților, crevasa gingivală şi saliva (pH-ul acesteia) tind să favorizeze colonizarea cu germeni specifici.

În crevasa gingivală a adulților sănătoşi, de exemplu, numărul total al microorganismelor este de circa 27×10^{11}microorganisme/gram.

Flora predominantă este alcătuită din:streptococcus, peptostreptococcus, veilonella, lactobacillus, corynebacterium, actinomyces. Acestea reprezintă peste 80% din total.

Bacteriile izolate frecvent din cavitatea bucală sunt:

a. Aerobi: coci gram pozitivi (streptococcus mutans, salivarius, sangvis, stafilococcus), bacili gram pozitivi (lactobacillus, corynebacterium), coci gram negativi (branhamella), bacili gram negativi (enterobacteriacee: E.coli, Klebsiella, proteus).

b. Anaerobi: coci gram pozitivi (peptostreptococcus), bacili gram pozitivi (actynomices, eubacterium, leptotrichia), coci gram negativi (veilonella), bacili gram negativi (fusobacterium, bacteroides, campylobacter).

c. Spirochete – treponeme.

Există o anumită predilecție a localizării germenilor la un anumit nivel. De exemplu:

a. Suprafața dentară: streptococcus mutans, sangvis şi mitis, actynomices viscosis.

b. Limba şi mucoasa bucală: streptococcus salivarius, specii de veilonella.

c. Crevasa gingivală: fusobacterium, bacteroides.

Factorii care par să guverneze aceste localizări includ:

• aderența selectivă caracteristică anumitor bacterii pentru diferite tipuri de celule;

• condițiile locale de mediu: pH, pO_2, potențial electric;

• coagregarea interbacteriană şi inhibiția microbiană.

Pe de altă parte, compoziția florei orale poate fi influențată de factori ca: vârsta, dieta, erupția dentară definitivă, tratamente antibacteriene, graviditatea, factori genetici şi igiena bucală.

În parodonțiul sănătos microflora este rară şi constă în special din germeni G+, ca streptococul sangvis şi specii de actynomices.

Placa dentară supragingivală este compusă din microorganisme cu abilitate crescută de a adera la suprafața dinților şi cu activitate zaharolitică – în special coci G+ şi bacili G+.

Placa subgingivală este compusă în special din bacili G- anaerobi şi forme mobile (incluzând spirochetele).

Aceste aspecte explică de ce în gingivite flora predominantã este subgingivalã şi constã din bacili G- anaerobi (cel mai frecvent, bacteroides intermedius).

TABLOU CLINIC

Gingivita reprezintã inflamația acutã sau cronicã a gingiei, inițiatã de iritația localã şi invazia microbianã.

1. în **gingivitele simple** examenul obiectiv evidențiazã tumefacție eritematoasã, îngroşarea margimii libere a gingiei. Precoce, apare tendința de sângerare a gingiei în timpul mesei sau al periajului dentar. De obicei nu existã durere, dar poate fi notat un uşor fetor oris;

2. gingivita ulcero – necrozantã acutã (boala Vincent) este produsã de asociația fuso-spirilarã. Ea afecteazã mai ales adolescenții, copiii malnutriți. La debut se manifestã prin durere bruscã în gingie, care împiedicã masticația, ulterior apare necroza gingiei, în special în papila interdentarã cu eroziunea marginii gingiei. Se asociazã cu febrã, astenie şi limfadenopatie regionalã. Boala este de obicei localizatã, dar se oate extinde la țesuturile moi din jur, producând gingivo-stomatita gangrenoasã.Tratamentul se face în douã etape. În prima etapã se administreazã

antibiotice: penicilinã, metronidazol, debridare localã şi spãlare cu agenți oxidanți (H_2O_2), care de obicei îndepãrtează durerea în 24 de ore, analgezice. Simptomele retrocedează în 48 de ore. A doua etapã a terapiei este necesarã dacã s-au produs leziuni distructive ireversibile şi constã în tratament stomatologic.

Stomatitele reprezintã afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale

1. Noma (stomatita gangrenoasã)

Este o infecție acutã, fulminantã a cavitãții bucale şi a țesuturilor faciale. Apare la persoane debilitate şi malnutrite.

Leziunea inițialã este o veziculã sau o papulã roşie, dureroasã, localizatã pe gingia de la nivelul regiunii permolarilor sau a molarilor mandibulari. Se dezvoltã rapid o ulcerație necrozantã şi extensivã în țesuturile profunde. Apare astfel o celulitã dureroasã a buzelor şi obrajilor, deoarece leziunea se extinde în exterior.

În scurt timp țesuturile necrozate se eliminã şi expun osul subiacent, dinții, țesuturile profunde.

Germenii izolați din culturile din leziunile de noma sunt: fuzospirochete (Borellia vincenti), Fusobacterium nucleatum, Bacteroides melaninogenicus.

Tratamentul constã din administrarea de antibiotice: penicilinã şi metronidazol, precum şi din tratament chirurgical (chirurgie plasticã).

2. Stomatita aftoasã (ulcero – aftoasã) este cea mai frecventã cauzã a leziunilor bucale recurente. Ea trebuie diferențiatã de ulcerațiile orale determinate de herpes simplex, virusurile coxackie şi cele care apar în agranulocitozã.

Existã trei forme clinice: ulcerații aftoase minore;ulcerații aftoase majore; ulcerații aftoase herpetiforme.

Cauza este incomplet elucidatã. Cea mai recentã ipotezã sugerează cã mecanismul care determinã apariția ulcerațiilor este autoimun (existã anticorpi circulanți şi limfocite T sensibilizate care acționează împotriva mucoasei bucale). Originea anticorpilor nu este clarã. Însoțeşte, de obicei, infecțiile dentare cronice.

a. Ulcerațiile aftoase minore – apar ca mici ulcere pe mucoasa bucalã şi labialã, planşeul bucal, limbã. Leziunile sunt galben – cenuşii, cu zone de hiperemie marginalã şi sunt extrem de dureroase. Adenopatia apare numai atunci când se suprainfectează bacterian. Evoluția este variabilã, de la câteva zile la 2 sãptãmâni şi este urmatã de vindecare spontanã.

b. Ulcerațiile aftoase majore sunt extinse şi pot dura câteva luni. Leziunile interersează toate zonele cavitãții bucale, inclusiv palatul moale şi zonele amigdaliene. Perioadele de remisiune pot fi mai lungi sau mai scurte.

c. Ulcerațiile aftoase herpetiforme sunt mici şi multiple. Afectează în mod caracteristic marginile laterale şi vârful limbii. Sunt foarte dureroase, de aceea masticația şi vorbirea devin dificile. Sunt însoțite de hipersalivație. Nu sunt determinate de virusul herpetic.

Tratamentul este simptomatic: igiena strictã a cavitãții bucale, soluții antiseptice (clorhexidina), anestezice locale (Lidocaina), glucocorticoizi topic sau pe cale generalã, în funcție de gravitate.

3. **Stomatita cu Candia albicans (Muguet)** apare după administrarea de antibiotice şi se caracterizează prin prezența de depozite albicioase aderente, pe un fond de congestie al mucoasei. Se tratează local sau pe cale generală cu Stamicină sau Diflucan.

4. **Stomatita herpetică** este produsă de virusul Herpes simplex tip 1. Este cea mai frecventă cauză de stomatită la copiii de 1 – 3 ani. Debutul este brusc. Se manifestă prin febră, dureri locale, salivație, refuzul alimentației, fetor oris, iar la examenul local se observă vezicule grupate în buchete, pe un fond de congestie, care se exulcerează rapid. Leziunile rămase se acoperă de o membrană galben-gri. Este însoțită de limfadenită submaxilară. Leziunile persistă 4 –9 zile. Evoluția este autolimitată. Afectarea amigdalelor sugerează herpangina sau o infecție bacteriană.

5. **Stomatita ce însoțeşte herpangina** – (vezi infecțiile cu EV).

6. Boala gurii, mâinilor şi picioarelor este produsă de virusul Coxsackie A. Bolnavul este febril, iar la examenul local se observă vezicule, ce apar în cavitatea bucală, pe mâini şi pe picioare.

7. Stomatita din febra aftoasă este o zoonoză severă. are acelaşi aspect ca la angina din febra aftoasă.

8. Aftoza bipolară Tourraine se caracterizează prin afte bucale, genitale, perigenitale. Are mecanism autoimun, ca şi aftoza recurentă.

9. Sindromul Higashi - Behçet se caracterizează prin afte diseminate în cavitatea bucală şi la nivelul mucoasei genitale, însoțite de conjunctivită, iridociclită, noduli cutanați, tromboflebite, artrite, semne neurologice, colită, febră. Etiologia este necunoscută. Din punct de vedere histologic este o vasculită a arterelor mici şi mijlocii însoțită de infiltrat celular, necroză fibrinoidă cu îngustarea şi obliterarea vaselor. Evoluția este variabilă, cu exacerbări repetate şi intervale libere de durată incertă. Tratamentul nu a dat rezultate certe. Se utilizează glucocorticoizii, Chlorambucilul, Azathioprina, Ciclosporina.

10. **Stomatitele ulcero - necrotice şi gangrenoase** afectează în general bolnavii imunodeprimați: extremele de vârstă (copii, bătrâni), boli grave (leucemii). Sunt determinate de asociații bacteriene aerobe şi anaerobe: asociație fuso – spirilară, stafilococi, streptococi, clostridium. Se manifestă prin semne de stare toxico – septică : febră, stare generală alterată, sindrom toxico – septic, sialoree fetidă. Local se observă necroze şi ulcerații profunde şi rapid extensive în părțile moi. Pot produce perforația obrazului – noma (gangrena obrazului; cancrum oris). Scheme de tratament: pentru gazda imunocompetentã se folosec: penicilinã G 1 – 4 milioane i.v., la 4 – 6 ore sau clindamicinã 600mg i.v., la 4 – 6 ore sau cefoxitin 1 –2 g i.v., la 4 – 6 ore; pentru gazda imunocompromisã se folosesc unul din urmãtoarele antibiotice asociat cu Gentamicinã: piperacilinã 3g i.v. la 4 ore sau cefoxitin 1 –2 g i.v. la 6 ore sau cefotetan 2g i.v. la 12 ore sau imipenem + cilastatin 500 mg i.v. la 6 ore sau ticarcilinã 3g i.v. la 4 – 6 ore sau clavulanat 0,1g i.v. la 4 – 6 ore.

11**. Stomatita angulară (comisurală, zăbăluța, perleche)** apare după antibioticoterapie masivă. Poate fi produsă de streptococul β - hemolitic de grup A.

12. Sarcomul Kaposi apare în infecția cu V.I.H.şi SIDA. Se manifestă prin prezența de tumorete roşii violacee diseminate pe mucoasa bucală şi pe tegumente. Este o neoplazie de origine

endotelială, caracterizată prin proliferare vasculară şi fibroblastică. Este un indicator al imunodepresiei severe şi are prognostic nefavorabil.

13. Mucozita reprezintă un aspect al modificărilor mucoase la imunocompromişi: SIDA, recipienții de transplant de măduvă osoasă, boli autoimune, hemopatii maligne, radioterapie sau chimioterapie pentru neoplasme.

Leziunile se caracterizează prin distrugerea epiteliului mucoasei, ceea ce favorizează suprainfecție bacteriană şi fungică, reactivarea infecțiilor virale latente, candidoză orală, stomatite cu herpes virus, v. varicelozosterian, v. citomegalic şi prin distrugerea epiteliului bazal determinând ulcerații şi formarea de pseudomembrane.

Tratamentul este simptomatic cu antiseptice : Clorhexidină, anestezice locale : Benzidamină şi Lidocaină vâscoasă, agenți protectori locali :emulsie de Mg şi gel de Al $(OH)_3$.

5.4. PAROTIDITA EPIDEMICĂ (OREION)

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Oreionul este o infecție virală generalizată, produsă de virusul urlian, care afectează predominant şcolarii şi adolescenții, fiind caracterizat prin tumefacția non-supurativă a glandelor salivare, mai ales parotide, uni sau bilaterală.

Boala este benignă, autolimitată, 30% dintre cazuri evoluând ca infecții subclinice.

ETIOLOGIE

Virusul urlian face parte din familia **Paramyoviridae**, genul Paramyxovirusuri, alături de virusurile paragripale şi virusurile bolii Newcastle. **Virionul** complet are o formă rotundă neregulată, cu un diametru de 90-300 nm, în medie de 200 nm. **Nucleocapsida** este închisă de o **anvelopă** cu 3 straturi de 10 nm. Suprafața **externă** este dotată cu **glicoproteine** care au **activitate** de hemaglutinină, neurominidază şi fuziune celulară.

Antigenul V, la care apar anticorpi detectabili tardiv prin RFC este asociat cu acest strat. Stratul **mediu** lipidic este câştigat de la celula gazdă, în momentul înmuguririi virusului din membrana citoplasmei.

Stratul **intern** al anvelopei este o membrană proteinică non-glicozilată, care menține structura virusului.

Genomul este conținut în nucleocapsida cu structură helicoidală, compusă din **ARN**, înconjurată de subunități proteice repetate simetric.

Proteinele capsidei au **activitate** de ARN polimerază. Nucleocapsida reprezintă **antigenul solubil S**, anticorpii față de acest antigen fiind detectabili precoce prin **RFC.**

Există un **singur serotip**.

Virusul este cultivat într-o varietate de **culturi celulare**: ou embrionat, rinichi de maimuță, rinichi embrionar uman, He La.

Efectele citopatice apar sub formă de incluzii intracitoplasmatice eozinofilice sau de fuziune celulară: în sinciții gigante multinucleate.

Prezența virusului urlian este confirmată prin reacția **HAI** (de hemadsorbție-inhibiție) care utilizează ser de convalescent pentru inhibiția adsorbției eritrocitelor de pui de găina, adăugate celulelor epiteliale infectate cu virus urlian.

EPIDEMIOLOGIE

Pe tot globul oreionul este **endemic**, **epidemiile** apar la 2-5 ani, cu un vârf de incidență între ianuarie şi mai. Epidemiile apar în special în **colectivități închise**.

După vaccinarea antiurliană introdusă în 1967, în SUA incidența a scăzut cu 95%. Oreionul este neobişnuit la sugari, din cauza **transferului transplacentar** de anticorpi materni. Apare în peste 50% dintre cazuri la copiii în vârstă de **5-9 ani**, iar 90% din toate cazurile apar la copiii **sub 14 ani** vârstă. După vaccinarea antiurliană, peste 50% dintre cazuri apar la **adolescenți.**

Omul este singura gazdă în natură şi nu există purtători de virus.

PATOGENIE

Transmiterea naturală se produce prin contact **direct aerogen,** prin picături de secreții, care pătrund prin nas şi gură. Pentru transmiterea oreionului este necesar un **contact mai intim**, decât în rujeolă sau varicelă. **Contagiozitatea** maximă este înaintea apariției sau la debutul parotiditei. In timpul incubației virusul proliferează în epiteliul tractului respirator superior urmată de **viremie** cu diseminare secundară şi **localizare** în țesutul glandular şi nervos.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Glandele parotide prezintă **edem** interstițial difuz, cu exudat serofibrinos, inițial format din leucocite **mononucleare**. În lumenul canalului se acumulează **neutrofile** şi detritusuri necrotice, iar epiteliul prezintă schimbări degenerative. Celulele glandulare pot prezenta edem şi reacție inflamatorie propagată din țesuturile interstițiale. Acelaşi aspect apare în orhită sau pancreatită, dar în **orhită** mai apar hemoragie interstițială şi leucocite PMN. Se produc arii de infarct din cauza presiunii crescute a edemului, în interiorul tunicii albuginee neelastice, care compromite vascularizația. În cazul leziunilor severe rezultă atrofia epiteliului germinativ, acompaniată de hialinizare şi fibroză.

Encefalita postinfecțioasă este caracterizată prin demielinizare perivenoasă, infiltrat perivascular mononuclear, o creştere a celulelor microgliale, cu neuroni relativ intacți.

Encefalita **primitivă** prezintă neuronoliză diseminată, dar fără demielinizare.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 16-18 zile (cu extreme de 2-4 săptămâni).

Perioada prodromală are durata de o zi sau poate lipsi;

• cu simptome nespecifice:

• febră redusă

• anorexie

• stare generală modificată
• cefalee

Perioada de stare:

• febra urcă la 37°-40° C timp de 3 zile

• apare tumefacția rapidă a unei glande parotide, acompaniată de senzația de tensiune dureroasă în loja parotidiană şi durere otică;

• progresiunea tumefacției parotidiene în 2-3 zile (unica manifestare la 25% dintre bolnavii cu afectarea glandelor salivare);

• examenul clinic al bolnavului din spate revelează unghiul mandibulei acoperit de tumefacție;

• la 1-2 zile apare tumefacția glandei parotide opuse, rezultând aspectul de "pară" al faciesului (10%);

• orificiul canalului Stenon este frecvent eritematos şi edemațiat;

• apare trismus cu dificultăți de masticație şi pronunție;

• ingestia de citrice exacerbează durerea locală;

• pielea supraiacentă tumefacției este lucioasă şi de culoare normală;

• consistența parotidei afectate este păstoasă;

Perioada de declin

• în 7 zile glanda parotidă revine la normal, iar febra, durerea şi tensiunea locală dispar;

• complicații rare: sialectazia rezultată din sialadenită acută şi cronică;

• alte glande salivare afectate:

• glandele **submandibulare** (submaxilare) a căror tumefacție trebuie deosebită de limfadenopatia cervicală;

• glandele **sublinguale** - rar afectate, sunt tumefiate de ambele părți ale fremului lingual şi asociate cu edemul lingual;

• edemul presternal - 6% ca şi edemul limbii apare prin abstrucția drenajului limfatic de către glandele salivare tumefiate.

Manifestări clinice extrasalivare:

• **cea mai frecventă este afectarea SNC**, apare la 51% dintre infecțiile urliene, cu sau fără evidență **a sindromului** meningian, dar cu pleiocitoza LCR, ca dovadă a **neurotropismului remarcabil al virusului urlian**;

• **semnele meningeale** apar înainte, în timpul şi după apariția parotiditei, sau în absența ei. De obicei la 4 zile după, cu o săptămână înainte sau la două săptămâni după afectarea parotidiană;

• sexul masculin este afectat de 3 ori mai frecvent în raport cu cel feminin;

• **meningita virală** se manifestă tipic cu cefalee, vărsături, febră, redoarea cefei;

• puncția bombară evidențiază LCR clar, uşor hipertensiv cu 10-2000 leucocite/mmc, în majoritatea limfocite, dar 20-25% dintre bolnavi prezintă predominant polimorfonucleare.

Proteinorahia este normală sau uşor mai ridicată, la 90-95% dintre pacienți depistându-se cifre < 70 mg/dl, hipoglicorahia < 40 mg/dl este raportată la 6-30% dintre bolnavi.

• aceste modificari ale LCR obligă la diagnosticul diferențial cu meningita bacteriană, tuberculoasă sau fungică;

• modificările LCR persistă 5 săptămâni sau mai mult;

• rezoluția febrei şi a simptomelor se produce în 3-10 zile de la debutul meningitei, care este benignă şi fără sechele.

Encefalita urliană variază în diverse statistici de la 1/400 la 1/6000 cazuri de parotidită epidemică. Există 2 forme clinice de encefalită:

I. cu debut **precoce**, în care leziunile neuronilor se produc ca rezultat al **invaziei virale** şi coincide cu parotidita;

II. cu debut tardiv, la 7-10 zile de la afectarea parotidiană, ca un proces de **demielinizare postinfecțioasă** legat de răspunsul gazdei la infecție.

Bolnavii evoluează eventual letal dupa invazia virală primară a SNC, iar cei care supraviețuiesc dezvoltă o reacție "autoimună" prin producția anticorpilor antivirali şi/sau contra produselor de dezintegrare nervoasă.

Tablou clinic

• alterarea conştienței;

• convulsii, pareze, afazie şi mişcări involuntare;

• modificările LCR sunt asemănătoare meningitei aseptice;

• febră foarte înaltă 40-41°C;

• ameliorare în 1-2 săptămâni;

• sechele cu retardare psihomotorie şi convulsii; hidrocefalie tardivă;

• mortalitate 1.4%;

Se citează în cadrul infectiei urliene **surditatea** tranzitorie, la frecvențe înalte, la 4.4% şi surditatea permanentă unilaterală, cu frecvența de 1/20.000 cazuri. Debutul otologic poate fi brutal, cu vertij, care este pasager.

Sindroame neurologice **rare** sunt:

• ataxie cerebeloasă;

• paralizie facială;

• mielită transversă;

• poliradiculită ascendentă (sindrom Guillain-Barre);

• sindrom asemănător poliomielitei.

Orhiepididimita este cea mai frecventă manifestare extrasalivară la bărbat, apărând la 20-30% dintre pacienții infectați cu virus urlian, după pubertate şi este bilaterală la 1 din 6 bolnavi cu orhită.

Orhita apare în prima săptămână a parotiditei (2/3 dintre cazuri) sau în a doua săptămâna la 1/4 dintre bolnavi. Poate fi manifestarea unică sau poate să preceadă afectarea parotidiană.

Debutul brutal, cu febră 39-41°C, frisoane, vărsături, cefalee şi dureri vii testiculare. La examenul clinic testiculul apare net mărit de volum, în tensiune, cu scrotul intens congestionat, iar tegumentele sunt calde. La 85% dintre bolnavi apare epididimita, eventual precedând orhita.

Tumefacția testiculară poate depăşi volumul normal de 3-4 ori. Febra şi simptomatologia sunt paralele cu severitatea bolii. În 4-5 zile febra scade la 84% dintre bolnavi şi odată cu defervescența se produce reducerea tumefacției, asociată cu dispariția durerii, dar la peste 20% dintre bolnavi persistă jena locală. La 50% dintre cazuri la luni sau ani de zile după orhită, apare un anumit grad de atrofie.

Sterilitatea este rară, chiar dacă afecțiunea este bilaterală, dar au fost raportate tumori maligne testiculare la 28 cazuri de atrofie postorhită urliană.

Ooforita apărută la 50% dintre infecțiile urliene postpubertare la femei se manifestă cu febră, grețuri, vărsături şi dureri în partea inferioară a abdomenului. Rar este urmată de infertilitate sau menopauză precoce.

Poliartrita migratorie este forma cea mai frecventă a afectiunii articulare, care în ansamblu este rar citată. Uneori apar monoartrita sau artralgiile, atât la articulațiile mari, cât şi la cele mici, iar semnele clinice apar la 10-14 zile după parotidită, cu durata de 5 săptămâni.

Pancreatita în general este benignă, manifestându-se cu durere marcată in epigastru, febră, grețuri şi vărsături.

Modificările ECG apar la 15% dintre bolnavi: denivelarea ST, unde T plate sau inversate şi interval PR prelungit. Rar se citează **miocardita**, dar poate evolua letal.

Ca afectare renală, apare uneori nefrita cu evoluție letală, dar este extrem de rară. Extrem de rar mai apar: tiroidită, mastită, prostatită, hepatită şi trombocitopenie.

COMPLICAȚII

• sarcina în trimestrul I poate duce la moartea fătului, sau la naşterea unui nou-născut < 2500 g;

• este controversată etiologia urliană a fibroelastozei endocardice, în cazul infecției intrauterine, ca şi a: diabetului zaharat juvenil.

IMUNITATE

• **anticorpii fixatori de complement** la antigenul S apar rapid, la debut şi scad în căteva luni ;

• anticorpii anti-V ating titrul maxim la 2-4 săptămâni şi persistă ani de zile;

• infecția recentă pune în evidență:

• anti-S crescuți şi anti-V în cantitate redusă sau

• anti-S şi anti-V cu titru înalt;

• anticorpii **neutralizați** apar în convelascență şi persistă ani de zile;

• **HAI** a fost înlocuit cu testul ELISA mai fidel;

• testul de hipersensibilitate întârziată la antigen urlian intradermic este pozitiv 3 săptămâni-3 luni;

• anticorpii FC, şi HAI şi neutralizanți trec transplacentar şi asigură imunitatea sugarilor mai multe luni;

• imunitatea după boală durează toată viața şi se testează cu ELISA.

DIAGNOSTIC

• **date epidemiologice** - contact infectant, epidemie;

• **date clinice** - tumefacția parotidiană cu semne clinice medii;

• **date de laborator:**

• leucopenie uşoară cu limfocitoză relativă;

• leucocitoză şi neutrofilie apar în: orhită; pancreatită; meningită;

amilazemie crescută apare în: meningită; parotidită; pancreatită; în absența afectării glandelor salivare: cu durata de 2-3 săptămâni;

• modificări caracteristice ale **LCR** în meningită, dar şi la 50% dintre bolnavii cu parotidită, şi fără meningită evidentă clinic;

• diagnosticul de certitudine:

• izolarea virală din secreția glandelor salivare, LCR;

• reacții serologice - creşterea de 4 ori în dinamică a titrului anticorpilor FC, HAI, ELISA, sau neutralizanți, în seruri pereche din faza acută şi convalescență.

Diagnostic diferențial

• infecții ale glandelor salivare;

• parotidită virală: v. parainfluenza tip 3, v. coxsackie, v. influenza A (izolare virală, serologie);

• parotidita supurată cu stafilococ auriu sau germeni Gram-negativi: postoperatoriu, nou-născuți prematur; debilitați şi deshidratați; glanda este caldă la palpare, de consistență dură, lemnoasă şi cu tegumentele roşii; masajul parotidei exprimă puroi din canalul Stenon;

• tumefacția parotidiană prin medicamente şi dezordini metabolice, este bilaterală şi asimptomatică şi apare la: fenilbutazonă, tiouracil, iod, fenotiazine; ca si în: diabet zaharat, malnutriție, ciroză, uremie, tumori, chiste, obstrucții prin calculi sau stricturi-unilaterale;

• rare: sindrom MIKULICZ, sindrom Parinaud, febră uveoparotidiană a sarcoidozei, sindrom Sjogren.

TRATAMENT

• nu există tratament antiviral specific;

• **simptomatic şi suportiv:**

• aspirină şi acetaminofenă;

• aplicații reci externe;

• PEV - hidratare I.V. pentru:

• meningita;

• pancreatită cu vărsături persistente;

• puncția lombară ameliorează cefaleea din meningită;

• orhita beneficiază de :

• repaus la pat;

• analgetice;

• suport cu pod al testiculelor;

• pungă de gheață;

• blocaj anestezic al cordonului spermatic cu procaină hidroclorică 1%;

• controversate în terapia orhitei sunt:

• steroizii;

• dietilstilbestrolul;
• incizia tunicii albuginee;
• interferon - α 2B în evaluare clinică.

PROFILAXIE

• declarare numerica şi izolare la domiciliu;

• izolare până la retrocedarea tumefacției parotidiene pentru a evita transmiterea infecției la receptivi - de valoare limitată;

• din 1967 - imunizarea activă cu vaccin cu virus viu atenuat (tulpina Jeryl Lynn) preparat în culturi celulare de embrion de găină. Injectat **s.c.** produce imunitate la 95% dintre recipienți, pentru cel puțin 10.5 ani.

Reacții adverse uşoare sunt rare: supresiunea reacției la tuberculina tranzitorie. Foarte rar (0.05-0.3%) la recipienți apare la 2-4 săptămâni după imunizare, meningită aseptică.

• vaccinarea copiilor peste 12 luni vârstă, la **15 luni** şi cu rapel la **5-12 ani** vârstă (MMR = measles-mumps-rubella);

• adolescenții şi adulții tineri fără imunitate vor fi vaccinați ca şi
• personalul medical masculin, fără anticorpi neutralizați;
• nu se vaccinează:
• gravidele;
• pacienții cu terapie imunosupresoare;
• cu boli febrile severe;
• cu boli maligne avansate;
• imunocompromişii - congenital sau infecați cu VIH (HIV).

5.5. PAROTIDITE ACUTE ŞI CRONICE
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PAROTIDITELOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Parotiditele constituie un domeniu al patologiei umane în care sunt implicate o gamă largă de agenți etiologici, multiple mecanisme patogenice şi aspecte clinice polimorfe. Diagnosticul pozitiv şi diferențial al acestor afecțiuni, frecvente atât la adult, cât şi la copil, este adeseori dificil, uneori incluzând cele mai moderne metode de investigație şi colaborarea în echipă medicală multidisciplinară.

I. PAROTIDITE ACUTE

A. PAROTIDITE VIRALE

Dintre virusurile implicate în patologia parotidiană, virusul urlian domină net, fiind responsabil de 99% dintre parotiditele virale. O proporție infinit mai mică de cazuri recunosc drept agenți etiologici: virusul gripal tip A, virusul paragripal tip 3, virusul herpes simplex-1, virusul citomegalic, virusul coxsackie A, virusul choriomeningitic.

1. Parotidita urliană (oreionul)

Este produsă de virusul urlian (Paramyxovirus parotidis), fiind o afecțiune întâlnită îndeosebi în copilărie şi la adultul tânăr, cu vârsta predilectă de apariție între 5 si 25 ani, excepțională sub 2 ani şi peste 60 ani. Afectează cu precădere sexul masculin. Parotidita urliană este o afecțiune frecvent febrilă, uni - sau bilaterală, cu aspect clinic de tumefacție păstoasă la palpare şi relativ dureroasă, cu tegumentele supraiacente destinse, lucitoare şi de culoare normală. Uneori se asociază cu masticație dureroasă şi trismus. Secreția salivară parotidiană este redusă, mucoasa bucală este uscată. Orificiul canalului Stenon este inflamat, apărând proeminent, roşu şi cu puncte echimotice. Infecția urliană se localizează adesea şi la glandele submaxilare, putând cuprinde şi glandele sublinguale. Localizările extrasalivare ale infecției pot determina: orhita urliană (cu o frecvența de 12-25% din cazuri, fiind o determinare caracteristică a adultului tânăr), ooforita (5%), mastita, dacrioadenita, pancreatita, tiroidita urliană. În cadrul afectării sistemului nervos central, meningita urliană apare în 10-15% dintre cazuri, iar encefalita urliană în 0.2-0.5% din cazuri. Parotidita urliană este urmată de imunitate durabilă şi nu recidivează. În peste 90% dintre cazuri, amilazemia şi amilazuria sunt crescute, putând persista 3 săptămâni după parotidită.

Anatomia patologică pune în evidență inflamația catarală localizată la nivelul canalelor excretorii, cu alterări distrofice ale epiteliului glandular şi edemul interstițial cu intens infiltrat limfo-plasmocitar. Teste specifice includ izolarea virusului urlian şi punerea în evidență cu ajutorul microscopului electronooptic a particulelor de virion urlian. Testele serologice utilizate sunt: reacția de fixare a complemetului (RFC) (efectuată pe seruri pereche: titrul poate creşte de la 1/96 la 1/600 în convalescență) reacția de hematoglutinoinhibare (HAI), ELISA, şi testul de neutralizare.

2. Parotidita determinată de virusul gripal tip A

Virusul se poate izola din lichidul de spălătură nazofaringiană şi din secrețiile nazale, prin inoculări pe oul embrionat sau pe culturi de țesuturi. Virusul gripal poate fi evidențiat prin imunofluprescență în 3 ore de la primirea probei. Examenele serologice efectuate pe seruri pereche utilizate în mod curent sunt: titrarea anticorpilor fixatori de complement, testul de hemaglutinoinhibare, testul Hirst. O creştere de 4 ori a titrului în dinamică este semnificativă pentru diagnosticul gripei.

3. Parotidita determinată de virusul paragripal tip 3

Tabloul clinic se completează cu: faringită, rinofaringită, laringită, bronşită, stări febrile uşoare de tip gripal. Aspectul clinic nu poate face diferențierea de alte parotidite virale, iar pentru diagnosticul etiologic este obligatorie efectuarea reacțiilor serologice (de neutralizare, HAI, RFC) cu seruri-pereche, care evidențiază anticorpi neutralizanți, fixatori de complement şi hemaglutinoinhibanți. Pentru diagnostic este necesară creşterea titrului de 4 ori în dinamică.

4. Parotidita herpetică

Parotidita herpetică este produsă de virusul herpes simplex-1, care determină şi alte manifestări clinice asociate parotiditei: hepatită, pancreatită, nefropatie glomerulară cu sindrom nefrotic, eritem polimorf. Testele serologice sunt cele care tranşează diagnosticul: RFC, reacția de neutralizare, imunofluorescența indirectă.

5. Parotidita cu virus citomegalic

Afecțiunea se observă la sugarii în vârstă de 2-4 luni, la copiii imunocompromişi şi foarte rar la adult. Există şi o formă sistemică a infecției virale, cu afectare pulmonară, renală, hepatică, tiroidiană, pancreatită şi a suprarenalelor. Histologic apar leziuni ale celulelor epiteliale cu nuclei măriți de volum, excentrici, având corpusculi cu o arie optică clară, dând aspectul de "ochi de bufniță". Testele serologice servesc pentru diagnosticul uzual: RFC şi testul de neutralizare confirmă diagnosticul, cu condiția creşterii titrului de 4 ori la repetarea reacției. Se mai folosesc testele ELISA pentru punerea în evidență a unor cantități minime de anticorpi şi detectarea diferitelor clase de imunoglobuline.

6. Parotidita determinată de enterovirusuri

Enterovirusurile pot produce în mod excepțional afectare glandulară: parotidită acută asociată sau nu cu herpangină, hepatită acută, fiind rezultatul diseminării enterovirusurilor uneori cu necroză masivă letală, mai ales în perioada neonatală. Virusul coxsackie A a fost incriminat recent printre agentii virali asociați cu infecție parotidiană. Testele serologice sunt semnificative pentru diagnostic , când arată creşteri ale titrului anticorpilor specifici (de tip IgM). Anticorpii neutralizanți apar precoce şi persistă ani, fiind specifici pentru tipul de virus. Anticorpii fixatori de complement sunt comuni pentru multe tipuri de virus şi dispar în câteva luni.

7. Parotidita cu virusul choriomeningitic (virusul Armstrong)

Este o afecțiune rară care însoțeşte meningita virală. Tabloul clinic se completează cu manifestări de tip gripal (stare febrilă 37-41°C, însoțită de cefalee, mialgii severe, artralgii), encefalită, mielită, iar alteori îmbracă forma unor infecții inaparente. Rezervorul principal de virus choriomeningitic este şoarecele de casă. Metodele de diagnostic includ: izolarea virusului din sânge, LCR sau urină şi testele serologice: imunofluorescență indirectă, RFC sau reacția de neutralizare.

B. PAROTIDITE BACTERIENE

Deşi pot apărea la orice vârstă, survin mai ales la persoane vârstnice, debilitate prin boli sistemice sau intervenții chirurgicale anterioare. Factorii predispozanți includ: deshidratarea, malnutriția, focarele septice şi neoplasmele cavității bucale, traheostomia, imunodepresia, sialectazia, medicamentele care reduc fluxul salivar cum sunt tranchilizantele, antihistaminicele şi diureticele. Diminuarea fluxului salivar poate permite ascensiunea florei bacteriene endogene, cu acțiune favorizantă pentru parotidita acută supurată.

Afecțiunea se caracterizează prin **debutul brusc** al unei tumefacții eritematoase, calde, dure la palpare, care se extinde de la nivelul obrazului spre unghiul mandibulei. Parotidita bacteriană este de obicei unilaterală; glanda devine hipertrofiată şi extrem de dureroasă, iar pacienții prezintă frecvent toxemie cu febră marcată şi leucocitoză cu neutrofilie. Prin apăsarea pe parotidă se scurge puroi prin orificiul canalului Stenon, care este roşu şi tumefiat. Datorită capsulei dense, fibroase a glandei, rareori puroiul apare în afara cavității bucale, în stadiul precoce al supurației. Între semnele

sistemice de infecție bacteriană se întâlnesc frecvent febra înaltă şi delirul. Parotidita supurată poate produce atât complicații locale cât şi sistemice. Infecția se poate extinde local prin ruperea abcesului la nivelul țesuturilor periglandulare, producând **artrita** articulației temporo - mandibulare sau **osteomielita** mandibulei. Difuziunea infecției se poate produce la nivelul feței, urechii sau în mediastin. **Mediastinita necrotică** secundară unei parotidite acute supurate produse de germeni asociați aerobi şi anaerobi are evoluție fatală. **Pneumonia** de **aspirație** se produce prin difuzarea puroiului traheal. Diseminarea sistemică a infecției survine prin **tromboflebita venei jugulare.**

Agentul etiologic cel mai frecvent implicat în parotidita supurată este **stafilococul auriu hemolitic coagulazo-pozitiv**. Alți germeni piogeni incriminați în această afecțiune sunt **streptococul** şi **pneumococul** (Streptococcus pneumoniae), precum şi bacilii gram-negativi ca Escherichia coli, germen citat la pacienții polispitalizați. Germeni rar întâlniți sunt: Arachnia, Haemophilus influenzae, Treponema pallidum, Eikenella corrodens, Mycobaterium tuberculosis şi micobacteriile atipice. Recent au fost recunoscuți ca implicați în etiologia parotiditei supurate germenii **anaerobi**: Peptostreptococcus, Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium şi Actinomyces. Germenii producători de beta - lactamază pot fi izolați la aproximativ 75% din cazuri **(Tabel 5.1).**

TABEL 5.1 Agenții etiologici ai parotiditelor acute supurate (Brook, 1995)

	Germeni		
Bacterii aerobe şi facultativ aerobe	**Bacterii anaerobe**	**Mycobacterii**	**Fungi**
Staphylococcus aureus	Peptostreptococcus	Mycobacterium tuberculosis	Candida albicans
Streptococcus pyogenes	Prevotella şi Poryphyromonas (denumit inițial grupul Bacteroides melaninogenicus)	Mycobacterii atipice	
Streptococi α - hemolitici	Fusobacterium		
Streptococcus pneumoniae	Actinomyces		
Haemophilus influenze			
Pseudomonas aeruginosa			
Escherichia coli			
Actinobacillus			
Eikenella corrodens			
Arachnia			

Tuberculoza parotidiană este o afecțiune rară, care nu trebuie confundată cu adenita tuberculoasă, care afectează ganglionii limfatici învecinați, fără atingerea parenchimului glandular, deşi uneori se poate constata şi o difuziune prin contiguitate. Evoluția este insidioasă şi progresivă cu abcedare şi fistulizare. Microscopic se constată leziuni giganto-foliculare, cu sau fără necroză de cazeificare şi alterări distrofice ale parenchiului.

Parotidita bruceloasă este o afectiune rară, în care hipertrofia parotidiană se exprimă în context clinic cu febră neregulată, frisoane, transpirații profuze, astenie, dureri, musculare şi

articulare. Diagnosticul etiologic se pune pe baza testelor serologice: reacția Wright, testul de aglutinare rapidă (Huddleson), testul Coombs (aglutinare indirectă), RFC, testele de precipitare, testul radioimun şi testul imunoenzimatic (ELISA).

În cadrul **limforeticulozei benigne de inoculare (boala zgârieturii de pisică)**, în care s-a izolat ca agent etiologic un bacil mic, pleomorf, gram-negativ, în afară de forma comună (cu adenopatie), s-au descris forma oculară, forma pneumoganglionară, forma cu angină, forma mezenterică (dureri abdominale), forme fruste, forma cu parotidită. Tumefacția parotidiană este datorată adenitei intraparotidiene (limfosialadenită), care poate persista de la câteva zile la câteva săptămâni. Diagnosticul se tranşează prin intradermoreacția Reilly sau Hanger-Rose cu puroi ganglionar inactiv, care este pozitivă după 48 ore, în prezența unui afect primar şi mai ales a unei adenopatii, la care se asociază argumentul epidemiologic al contactului cu animale.

S-au mai comunicat cazuri de parotidită în cursul unor boli care scad rezistența organismului la infecții: **ornitoză**, **rickettsioză**, **febră tifoidă**, **tifos exantematic**, **holeră** şi **febră recurentă**.

II. PAROTIDITE CRONICE

Parotiditele cronice constituie o problemă de diagnostic pentru clinician prin spectrul etiopatogenic larg, acoperind un câmp vast care include boli virale, autoimune, metabolice, litiază salivară şi tumori parotidiene.

A. PAROTIDITE CRONICE VIRALE

Parotidita cronică hipertrofică (PCH) din infecția cu virusul imunodeficientei umane (HIV)

Parotidita este mai frecvent întâlnită la copiii cu infecție cu (HIV) decât la adulți. Hipertrofia glandelor salivare apare la 20-30% dintre cazurile de infecție cu VIH la copil. Această manifestare clinică apare **precoce**, fiind uneori **primul semn care permite diagnosticul infecției cu VIH**, având aspectul de **hipertrofie parotidiană** uni- sau bilateral, indoloră şi cu tegumente supraiacente indemne. Se poate pune practic diagnosticul de SIDA sau ARC, dacă hipertrofia parotidiană se întâlneşte la un copil sub vârsta de 5 ani prezentând infecții bacteriene recurente.

Ipotetic, în etiologia PCH au fost incriminate virusul Epstein-Barr (VEB) şi VIH. Este caracteristică **infiltrația cu limfocite B** a glandei parotide, care poate fi evidențiată prin biopsie; nu au fost identificate însă nici VEB, nici VIH. S-a demonstrat prezența virusului citomegalic prin puncție aspiratoare din glanda parotidă la pacienții cu SIDA.

Parotidita poate fi asociată cu **sindrom Sjogren-like**, dar mai frecvent se asociază cu pneumonie interstițială limfoidă (PIL). Hipertrofia glandelor parotide ca şi PIL ar trebui să fie incluse în **sindromul de proliferare limfocitară CD_8** fiind un răspuns imun exagerat față de antigenele unor infecții repetate. Sindromul atestă o capacitate de apărare relativ satisfăcatoare a copilului. În producerea răspunsului de limfoproliferare este implicată o **bază imunogenetică**. Se decelează un exces de HLA-DR_5 la adulții infectați cu VIH având sindrom de limfocitoză CD_8, care include hipertrofia glandei parotide, sicca-sindrom şi PIL. Expansiunea limfocitelor CD_8 în această afecțiune traduce apărarea crescută a gazdei împotriva HIV la pacienții cu fenotip DR_5.

Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul PCH în infecția cu HIV. Depistarea unei hipertrofii parotidiene uni - sau bilaterală, indoloră, fără semne de inflamație a tegumentelor supraiacente la un copil seropozitiv pentru VIH orientează diagnosticul spre PCH. Aspectul de PIL pe radiografiile toracice întăreşte de asemenea suspiciunea de PCH, cu care aceasta se asociază frecvent. Amilazele serice şi urinare nu sunt crescute, spre deosebire de parotidita urliană, în care acestea sunt frecvent crescute. Determinarea limfocitelor CD_4 şi CD_8 arată că PCH apare înaintea deteriorării marcate a limfocitelor CD4, concomitent cu proliferarea limfocitelor CD_8. **Electroforeza** proteinelor serice evidențiază creşterea marcată a gamma-globulinelor, iar **imunograma** arată creşterea policlonală aberantă a imunoglobulinelor, reprezentând anticorpi nefuncționali. Creşterea accentuată în special a IgM, care poate atinge niveluri de peste 13 ori mai mari decât valoarea normală, este caracteristică în SIDA pediatrică. Concomitent se înregistrează valori crescute, dar nu de acelaşi nivel, şi pentru IgG şi IgA. Pentru susținerea diagnosticului pozitiv sunt utile de asemeni echografia şi biopsia glandei parotide. Echografia parotidiană relevă o creştere de volum, aspect heterogen cu o aglomerare de mase ovale hipoecogene separate prin septuri relativ îngroşate.

Sialografia arată dilatarea acinară generalizată

B. PAROTIDITE DIN BOLI AUTOIMUNE

1. Bola Mikulicz

Se caracterizează prin hipertrofie simetrică neinflamatorie a glandelor salivare şi lacrimale. Sunt descrise o formă familială şi una esențială (boala autoimună). În boala Mikulicz se constată, microscopic, un infiltrat difuz cu celule rotunde şi alterări distrofice parenchimatoase, atrofie a acinilor, pe alocuri cu proliferări mioepiteliale, iar funcțional: oligosialoree.

Sindromul Mikulicz cuprinde manifestările ce apar în cursul unor boli cu etiologie variată: tuberculoză, lues, limfogranulomatoză malignă, leucemie, limfosarcom. În leucemia limfatică cronică interesarea glandelor salivare, lacrimale şi mamare este consecința infiltrației limfocitare.

2. Sindromul Gougerot-Sjogren (sicca-sindrom)

Este o afectiune de etiologie necunoscută, încadrată în bolile autoimune, caracterizată printr-un complex simptomatic: parotidită, keratoconjunctivită uscată, xerostomie, rinofaringo-laringită uscată şi manifestări de poliartrită.

Dintre **examenele paraclinice** sunt utile scintigrafia glandelor parotide, depistarea anticorpilor antiglandulari (antiglandă salivară, lacrimală).

La scintigrafie se constată o reducere semnificativă a fixării glandulare până la absența imaginii scintigrafice.

Histologic se observă glande salivare cu infiltrat limfoid şi o marcată scleroză (ciroză glandulară), cu atrofie parenchimatoasă. Concomitent se constată o inflamație a glandelor lacrimale cu scleroză, xeroftalmie cu leziuni corneene. În pancreas se constată un infiltrat inflamator limfoid şi scleroză, iar funcțional: insuficiență pancreatică cu diaree.

Diagnosticul trebuie suspectat în cazurile de **parotidită recurentă** apărută la copii. Sindromul Sjogren primar este citat rar în pediatrie, dar prezența lui este concordantă cu frecvența ridicată a sistemului HLA-B_8 şi HLA-DR_3, ca şi cu prezența anticorpilor SSA (Ro) şi SSB (La).

Vârsta medie de debut a hipertrofiei parotidiene în sindromul Sjogren a fost semnificativ mai mare, decât cea a parotiditelor recurente de etiologie neprecizată. Pacienții la care tumefacția parotidiană apare la vârsta de 5 ani sau mai mult, merită să fie supuşi unui screening pentru depistarea unor tulburări imune ca substrat.

3. Sarcoidoza (boala Besnier - Boeck - Schaumann)

Sarcoidoza este o afectiune a sistemului reticulo-histocitar, cu localizare la nivelul mucoasei bucale, amigdalelor, faringelui, cu tumefierea nesupurată, progresivă a parotidelor. Paralel există leziuni osoase, limfoganglionare şi viscerale. Caracteristică şi prezentă la marea majoritate a bolnavilor este adenopatia hilară, uni- sau bilaterala, adenopatia paratraheală, infiltrațiile parenchimatoase pulmonare. **Paraclinic,** pe lângă examenul radiologic, caracteristice sunt creşterea enzimei de conversie a angiotensinei în ser, hipercalcemia, testul Kweim intradermic (cu antigen sarcoidozic), anergia tuberculinică. Diagnosticul se precizează prin biopsie din organul afectat, cu evidențierea granuloamelor epitelioide fără cazeificare.

4. Sindromul Heerfordt

Se caracterizează prin triada: hipertrofie parotidiană, tulburări oculare şi paralizia nervului facial, reprezentând o localizare particulară în cadrul bolii reumatismale. Paralizia nervului facial este o consecinta a difuziunii infiltratului inflamator din parotidă.

5. Lupusul eritematos difuz

6. Sclerodermia

7. Boala mixtă de colagen a copilului (Sindromul Sharp)

C. PAROTIDITE DIN BOLILE METABOLICE

Unele boli metabolice evoluează cu hipertrofie parotidiană **(Tabel 5.2).**

Hipertrofiile parotidiene din alcoolism şi subnutriție sunt totdeauna bilaterale şi au o evoluție foarte lentă.

TABEL 5.2. Boli metabolice cu posibilă hipertrofie parotidiană
Diabet zaharat
Alcoolism
Ciroză
Bulimie obezitate
Subnutriție
Deficit vitaminic (scorbut)
Sarcină şi lactație
Uremie
Gută
Fibroză chistică
Tireotoxicoză
Disfuncții ale axului hipofizo-suprarenalian
Acromegalie

D. PAROTIDITA RECURENTĂ

Parotidita recurentă a fost descrisă atât la adult, cât şi la copil, dar este mai des întâlnită la adult. La copil simptomele debutează frecvent înaintea vârstei de 6 ani şi sunt diagnosticate ca oreion. Copilul poate avea episoade multiple de tumefacție a glandei parotide timp de câțiva ani. Tumefacția parotidiană este de obicei **unilaterală**, dar pot fi afectate ambele glande simultan sau alternativ; pot fi 10 sau **mai multe episoade** care de regulă durează 2-3 săptămâni. Incidența pare a fi mai crescută primăvara. **Saliva mucopurulentă** poate fi exprimată din ductul parotidian. Pacienții pot prezenta febră şi necesită antibioticoterapie. Sialografia evidențiază frecvent sialectazie, dar aceste date nu sunt unice pentru parotidita recurentă, diagnosticul diferențial fiind complex **(Tabel 5.3)**.

TABEL 5.3. Diagnosticul diferential al parotiditei recurente (Hearth-Holmes, Baethge, 1995)

I. Infecții	**II. Tumori**	**III. Altele**
Virale	**Benigne**	Amiloidoză
Coxsackie	Adenom	Fibroză chistică
Epstein-Barr	Tumora mixtă de parotidă	Sarcoidoză
HIV	**Maligne**	Sindrom Sjogren
Bacteriene	Adenocarcinom	Calculi
Neisseria gonorrhoeae	Limfom	
Treponema pallidum		
Staphylococcus		
Chlamydia trachomatis		
Granulomatoase		
Actinomyces		
Hystoplasma		
Mycobacterium leprae		
Mycobatererium tuberculosis		

Studii recente arată că parotidita cronică recurentă beneficiază de terapia intraductală cu tetraciclină, care produce atrofie acinară.

Parotidita recurentă juvenilă este o afecțiune relativ rară, ce survine între 2 şi 15 ani; raportul băieți-fete este 1.5:1. Boala are tendința de a se remite la pubertate. În afară de **malformații congenitale** ale ductului parotidian ca stenoza şi ectazia, sunt suspectați a fi responsabili de această afectiune şi factori funcționali, ca de exemplu caracterul secreției salivare. Mai sunt incriminate geneza virală, factorii alergici, imaturitatea fiziologică a răspunsului imun sau a istoricului familiei. Sialografia se caracterizează printr-un aspect al glandei parotide de "ciorchine de strugure". Testele biochimice nu contribuie la punerea diagnosticului, care este stabilit prin tabloul clinic şi datele sialografice tipice. Posibilitățile terapeutice includ antibioticoterapia în

stadiul acut al bolii, ca şi parotidectomia în cazurile severe. Nu se recomandă radioterapia datorită efectelor secundare (inducție neoplazică, displazie facială).

E. LITIAZA PAROTIDIANÃ

Litiaza parotidiană se instalează ca urmare a abuzului de alimente conservate, alcoolismului, intoxicațiilor endo- şi exogene, infiltrațiilor catarale, cu descuamări de celule ("catar litogen"), sau este consecința schimbării chimismului salivei şi coloizilor protectori, ceea ce determină precipitarea sărurilor (perturbare a echilibrului coloidomineral). Litiaza salivară este frecvent asociată **hiperparatiroidismului**, ca urmare a modificărilor metabolismului calciului şi mai rar hipotiroidismului, prin diminuarea secreției şi vâscozitate salivară crescută.

Prezența calculilor produce leziuni ale canalului excretor şi ale structurilor acinoase. Modificările **ultrastructurale** includ degenerescența celulelor epiteliale ductale, proliferarea marcată a țesutului fibros periductal şi prezența depozitelor electronodense, în lumenul ductelor periferice dilatate.

F. TUMORI PAROTIDIENE

Formele histopatologice ale tumorilor parotidiene **(Tabel 5.4).**

TABEL 5.4 .Clasificarea tumorilor glandelor salivare (I)	
Tumori epiteliale	**Alte tumori primare**
Adenom	Fibrom
Adenom pleiomorf	Fibrosarcom
Adenom monomorf	Lipom
Adenolimfom	Hemangiom
Adenom oxifil	Neurinom

TABEL 5.4 Clasificarea tumorilor glandelor salivare (II)	
Tumori epiteliale	**Alte tumori primare**
Alte tipuri de adenoame	Limfom
Tumora mucoepidermică	Melanom
Tumora ce celule acinoase	
Carcinom	
Carcinom în adenom pleiomorf	
Carcinom adenochistic	
Adenocarcinom	
Carcinom epidermoid	
Carcinom nediferențiat	

Aproximativ **două treimi** din tumorile glandelor salivare sunt **benigne**, iar la examenul obiectiv se constată tumefacția dură a glandei parotide care este nedureroasă, imobilă pe planurile profunde.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al tumorilor maligne include mărirea rapidă a volumului glandei la aderența glandei la piele şi la planurile profunde, nevralgii loco-regionale, paralizie facială, ramolirea centrului tumorii, invadarea ganglionară precoce, ulcerația pielii, caşecxie. Trebuie subliniat însă faptul că în faza de debut, majoritatea tumorilor maligne nu sunt însoțite de dureri şi nu prezinta paralizie de facial, tulburări de sensibilitate sau trismus, acestea apărând în stadiile avansate ale tumorii.

Sialografia evidențiază în tumorile benigne canalicule salivare care înconjoară formațiunea tumorală, iar în tumorile maligne canaliculele apar amputate.

Echografia bidimensională poate oferi unele elemente de diagnostic mai ales în tumorile vasculare.

Tomografia computerizată poate stabili dimensiunea tumorii, localizarea acesteia şi eventual caracterul multifocal.

Rezonanța magnetică nucleară combină avantajele echografiei şi tomografiei computerizate, fiind indicată dacă o tumoră nu poate fi net definită prin utilizarea echografiei sau tomografiei computerizate.

Scintigrafia cu Tc ^{99}. Absența secreției salivare caracterizeaza atât focarele tumorale, cât şi procesele sialozice sau chiar litiazice.

Tumorile maligne, mixte, formațiunile chistice benigne apar ca zone de hipofixare sau lacunare (zone reci), în timp ce tumora Warthin (adenolimfomul chistico-papilar) se evidențiază prin zone de hiperfixare. Hiperfixarea parotidiană este considerată ca un semn caracteristic de diagnostic al tumorii Warthin. Creşterea captării pertechnetatului este notată în unele cazuri cu sindrom Mikulicz şi în procesele inflamatorii acute ale glandelor salivare: parotidite acute, obstrucția acută a canalului Stenon. În procesele inflamatorii cronice fixarea este neomogenă cu zone de hipofixare. În sindromul Gougerot-Sjogren se constată o reducere semnificativă a fixării glandulare până la absența imaginii scintigrafice.

5.6. INFECȚII ODONTOGENE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecțiile odontogene ale cavității bucale constituie **o problemă importantă de morbiditate**, atât prin frecvența lor, cât şi prin complicațiile amenințătoare pentru viață, ca extensia mediastinală sau intracraniană, diseminarea retrofaringiană şi obstrucția căilor aeriene, supurația pleuropulmonară şi diseminarea hematogenă valvulară cardiacă şi la nivelul aparatelor protetice.

Cele mai frecvente infecții ale cavității bucale sunt de origine odontogenă şi includ cariile dentare, pulpita, abcesul periapical, gingivita, infecțiile periodontale şi ale spațiului fascial profund.

ETIOLOGIE

Flora orală endogenă

Flora bacteriană asociată cu infecțiile odontogene este complexa şi în general reflectă flora orală endogenă, dar cercetările recente pun accentul pe **microorganismele specifice** implicate ca

agenți cauzali, ceea ce modifică concentrația tradițională a diagnosticului şi tratamentului acestor infecții. Microflora asociată este tipic **polimicrobiană**, dar potențialul patogenic al fiecărui germen nu este egal, nici chiar când predomină numeric în microflora cultivabilă.

Colonizarea cu germeni specifici se produce în special pe suprafața limbii, a dinților, în crevasa gingivală şi saliva **(Tabel 5.5).**

Flora orală rezidențială este constituită de gemeni anaerobi în proporție de 88.9% (1.8×10^{11} microorganisme/gram), în timp ce bacteriile facultative dețin 11.1% din pondere (2.2×10^{10} microorganisme/gram).

Factorii care determină localizarea preferențială includ: proprietatea de aderență selectivă a anumitor bacterii la diferite tipuri de celule, condițiile locale de mediu (pH, pO2, potențial oxido-reducător), coagregarea interbacteriană şi inhibiția microbiană. Pe de altă parte, compoziția florei orale poate fi influențată de factori ca: vârsta, dieta, erupția dentară deciduală, igiena bucală, fumatul, prezența cariilor dentare sau a afecțiunilor periodontale, terapia antimicrobiană, polispitalizarea, sarcina, precum şi factorii genetici şi rasiali.

Suprafața dinților este colonizată de Streptococus sanguis, S. mutans, S. mitis, Actinomyces viscosus, în timp **ce mucoasa bucală şi limba** sunt colonizate cu predilecție de S. salivarius şi specii de Veillonella. În crevasa gingivală se concretizează Fusobacterium, Bacteroides (Porphyromonas şi Prevotella) şi spirochetele anaerobe.

Flora bacteriană specifică

Etiologia cariilor dentare a fost bine stabilită, agentul etiologic fiind **Streptococcus mutans**, care este singurul germen izolat constant din cariile dentare. Potențialul infecțios şi caracterul transmisibil al acestui germen au fost demonstrate atât pe animale de experiență, cât şi prin studii longitudinale populaționale.

În prezența **gingivitei**, **flora subgingivală** este reprezentată preponderent de **bacilii gram-negativi anaerobi**. **Prevotella intermedia** (anterior Bacteroides intermedius) fiind germenul cel mai frecvent izolat, în timp ce în periodonțiul sănătos se izolează rar microorganisme gram-pozitive ca: S. sanguis şi specii de Actinomyces .

În **periodontite** flora microbiană este complexă, cu predominența germenilor anaerobi gram-negativi şi a microorganismelor mobile, cel mau frecvent izolat fiind Porphyromonas gingivalis (anterior Bacteroides gingivalis).

TABEL 5.5 Bacteriile cultivabile predominant din anumite zone ale cavității bucale (CHOW, HARDIE, HAMADA, 1995) **(I)**

Tip	**Gen sau familie predominantă**	**Crevasa gingivală**	**Placa dentară**	**Limbă**	**Salivă**
		Număr	colonii	(medie%)	
Facultativi					
Coci gram-pozitivi	Streptococcus	28.8	28.2	44.8	46.2
	S. mutans	(0-30)	(0-50)	(0-1)	(0-1)
	S. sanguis	(10-20)	(40-60)	(10-20)	(10-30)
	S. mitior	(10-30)	(20-40)	(10-30)	(30-50)
	S. salivarius	(0-1)	(0-1)	(40-60)	(40-60)

Bacili gram-pozitivi	Lactobacillus	15.3	23.8	13	11.8
	Corynebacterium				
Coci gram-negativi	Moraxella	0.4	0.4	3.4	1.2
Bacili gram-negativi	Enterobacteriaceae	1.2	ND1	3.2	2.3
Anaerobi					
Coci gram-pozitivi	Peptostreptococcus	7.4	12.6	4.2	13
Bacili gram-pozitivi	Actinomyces				
	Eubacterium	20.2	18.4	8.2	4.8
	Lactobacillus				
	Leptotrichia				
Coci gram-negativi	Veillonella	10.7	6.4	16	15.9
Bacili gram-negativi		16.1	10.4	8.2	4.8
	Fusobacterium	1.9	4.1	0.7	0.3
Bacili gram-negativi	Prevotella sau	4.7	ND	0.2	ND
	Porphyromonas				
	Porphyromonas				
	Bacteroides	5.6	4.8	5.1	2.4
	Campylobacter	3.8	1.3	2.2	2.1
Spirochete	Treponema	1	ND	ND	ND

* [1] ND = non -detectabil

În **periodontita juvenilă**, placa subgingivală constă în special din germeni cu activitate zaharolitică precum **Actinobacillus actinomycetemcomitans** şi specii de Capnocytophaga.

În **infecțiile supurente** odontogene ca abcesul periapical, infecțiile spațiului fascial profund se izolează **o floră polimicrobiană**, care include Fusobacterium nucleatum, tulpini pigmentogene de Bacteroides, Peptostreptoccocus, Actinomyces şi Streptococcus.

Specificitatea microbiană demonstrată în diferite infecții odontogene reflectă probabil dobândirea unei microflore unice în timpul dezvoltării unei plăci dentare supragingivale şi progresia ei spre placa dentară subgingivală. Plăcile acumulate deasupra marginii gingivale conțin în special germeni facultativi gram-pozitivi şi coci şi bacili microaerofili; plăcile subgingivale conțin în special bacili anaerobi gram-negativi, forme mobile incluzând spirochetele **(Fig. 5.1)**. Microorganismele din placa supragingivală se caracterizează prin capacitatea lor de a adera la suprafața dentară şi prin activitatea lor zaharolitică, pe când microorganismele din placa subgingivală sunt frecvent azaharolitice şi nu necesită aderență.

În **tromboflebita jugulară supurată**, complicație a infecției odontogene întâlnită astăzi, din hemocultură s-a izolat frecvent Fusobacterium necrophorum, mortalitatea rămânând crescută.

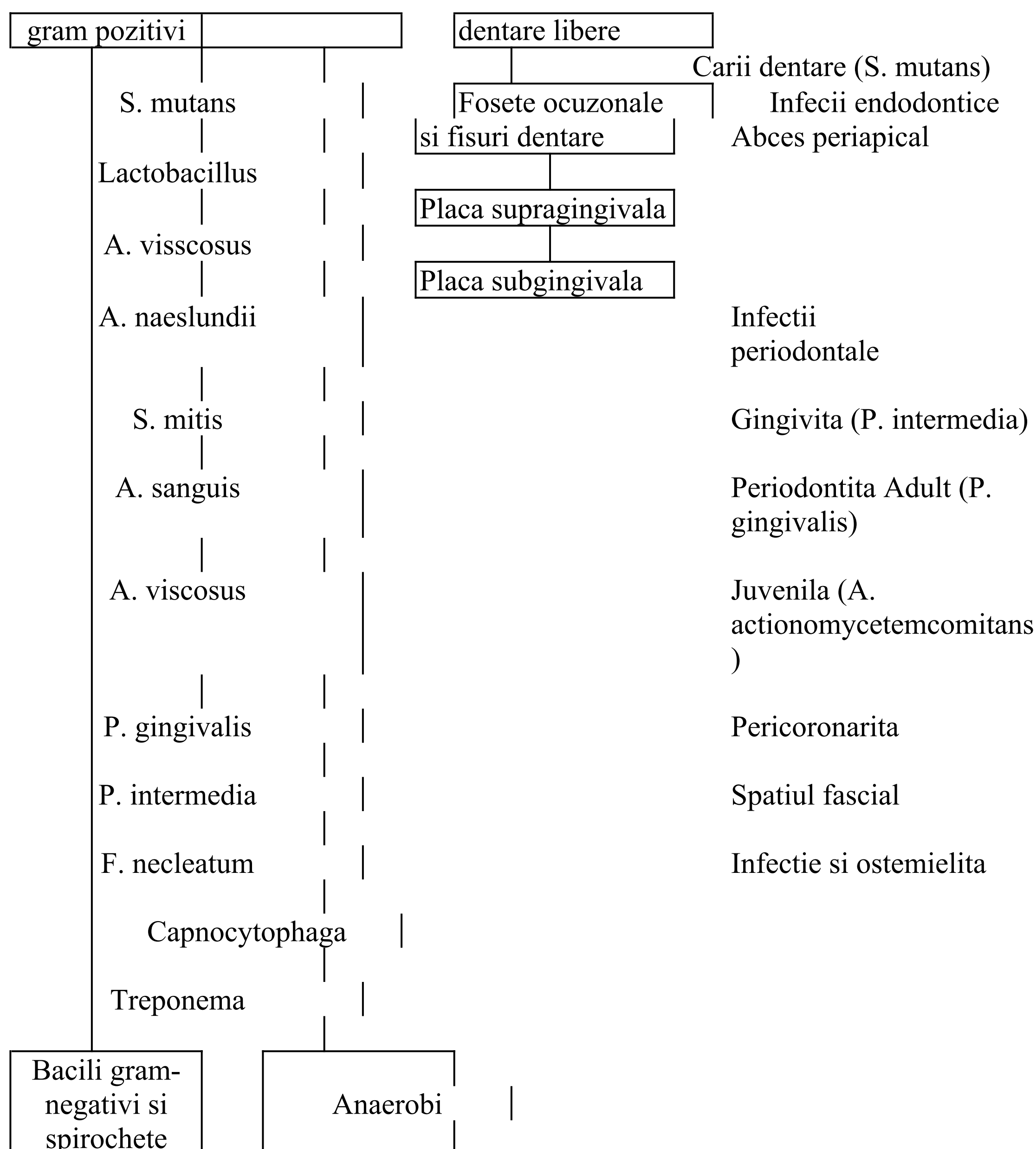
Fig. 5.1. Specificitatea microbiană în infecțiile odontogene
(CHOW, 1995)

Bacterii

Progresiunea plăcii dentare

Infecții odontogene asociate

Coci si bacili	Facultativi	Placa suprafetei



PATOGENIE

Mecanismele patogenice ale cariogenezei sunt incomplet elucidate, iar teoria lui Miller din 1882 este universal acceptată cu privire la acțiunea bacteriană asupra carbohidraților soldată cu apariția de substanțe acide responsabile de demineralizarea şi disoluția țesutului osos dentar .

Factorii implicați în cariogeneză sunt:

1. suprafața dentară susceptibilă;

2. bacteriile din placa dentară care produc acizi sau se dezvoltă la pH scăzut:

3. carbohidrații şi zaharurile simple din dietă.

"Pelicula dobândită" ("acquired pellicle") de origine salivară, acelulară şi abacteriană acționează ca o barieră antiacidă şi antiproteolitică. În cazul unei igiene dentare deficitare ea va fi rapid colonizată şi înlocuită cu placa dentară. Microflora periodontală asociată plăcii subgingivale are capacitatea de a penetra epiteliul gingival şi determină un răspuns inflamator din partea gazdei

care în cele din urmă duce la distrugerea periodonțiului. **Factorii predispozanți majori** sunt igiena dentară deficitară şi vârsta înaintată, coroborați cu factori hormonali ca pubertatea, menstruația, sarcina. Incidența bolii periodontale este crescută în diabetul zaharat, defecte în funcția neutrofilelor: sindromul Chediak-Higashi, agranulocitoza, neutropenia ciclică şi sindromul Down.

Compoziția normală a salivei asigură un efect protector prin: lizozim, lactoferină, betalizină, lactoperoxidază şi alte sisteme antimicrobiene. Glicoproteinele salivare şi polipeptidele bogate în histidină inhibă ataşarea microbiană la epiteliul oral, prin competiție la nivelul receptorilor celulari.

Factorii imunitari cuprind anticorpii specifici (dominant IgA secretor) care produc agregarea germenilor şi împiedică ataşarea lor la epiteliul mucoasei. La aceştia se adaugă factori de imunitate mediată celular care acționează împotriva agenților patogeni intracelulari, fiind binecunoscută reactivarea infecției virale la pacienții imunocompromişi sever soldată cu complicații amenințătoare pentru viață. Celulele fagocitare ca limfocitele, granulocitele şi macrofagele sunt abundente în lamina propria şi îndepărtează substanțele străine care au străbătut bariera epitelială. În periodontita juvenilă s-a identificat alterarea chemotactismului neutrofilelor. Germenii implicați în periodontită incluzând **Prevotella gingivalis**, **P. intermedia**, **P. melaninogenica**, tulpini de **Capnocytophaga**, **S. sanguis** şi **S. mitis** secretă proteaze IgA. Clivajul IgA de către proteazele IgA microbiene afectează imunitatea locală a mucoasei.

ASPECTE CLINICE

Infecțiile odontogene îşi au originea fie în pulpa dentară, fie în periodonțiu.

Infecțiile pulpare sunt cel mai frecvent consecința cariilor dentare, ducând la pulpita localizată sau generalizată. Dacă drenajul de la nivelul pulpei este obstruat, se produce o progresie rapidă cu necroză pulpară şi proliferarea microorganismelor endodontice, ceea ce conduce la invazia zonelor periaplicate (abces periapical) şi a osului alveolar (abces alveolar acut). Dacă se efectuează drenajul dintelui înainte de extinderea procesului în regiunea periapicală, iritația cronică de la nivelul pulpei necrozate poate determina formarea unui chist sau a unui granulom periapical, care pot fi relativ asimptomatice.

Gingivita reprezintă inflamația acută sau cronică a gingiei şi este inițiată de iritația locală şi invazia microbiană, iar placa subgingivală este totdeauna prezentă. În **gingivita ulcero-necrotică acută** (boala Vincent), necroza gingiei apare în special la nivelul papilei interdentare, ducând la eroziunea marginii gingiei, cu formarea unei pseudomembrane superficiale de culoare gri, halenă fetidă şi alterarea gustului.

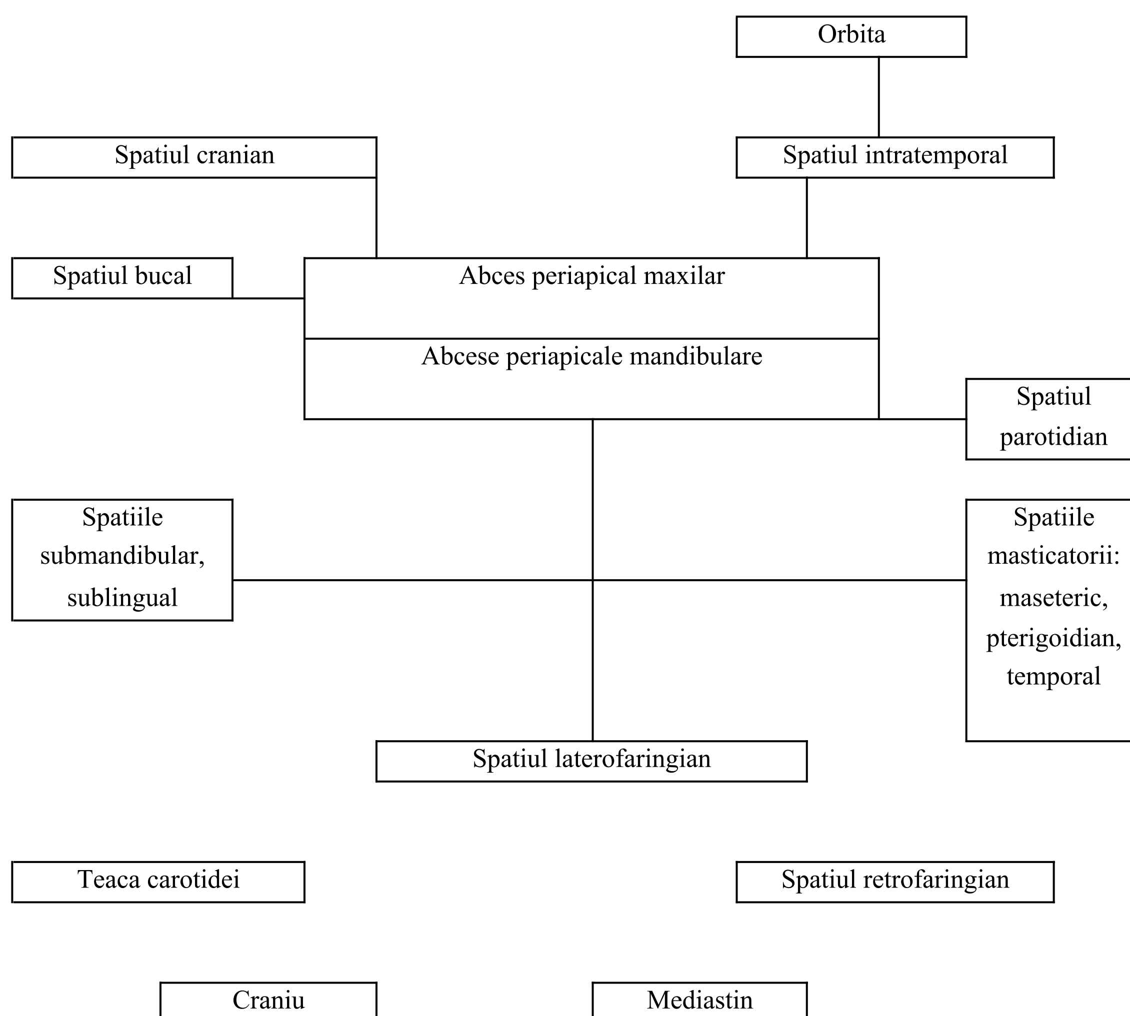
În **periodontită** se produce inflamația cronică a periodonțiului, care este şi cauza majoră a pierderii dinților la adulți. Placa subgingivală este totdeauna prezentă, cu abundență de calculi subgingivali şi supragingivali. Odată cu avansarea periodontitei, țesuturile de susținere sunt distruse şi dintele se pierde. **Periodontita juvenilă localizată** este o formă distructivă particulară de periodontită, întâlnită la adolescenți şi se caracterizează printr-o pierdere osoasă verticala rapidă ce afectează primul molar şi incisivii. Placa dentară de obicei este minimă şi nu există calculi.

Abcesele periodontale pot fi localizate sau difuze şi se prezinta ca tumefacții roşii, fluctuente ale gingiei, având o mare sensibilitatela palpare.

Pericoronarita este infecția acuta localizată asociată cu un opercul gingival care acoperă un dinte parțial erupt sau molar de minte. Detritusurile alimentare şi microorganismele pătrund sub țesutul gingival afectat. Dacă drenajul este întrerupt datorită tumefacției bruşte sau unui traumatism, infecția se extinde de-a lungul planurilor fasciale de minimă rezistență, la nivelul țesuturilor moi adiacente.

Infecțiile spațiului fascial profund rezultă din extinderea infecțiilor cu origine odontogenă sau a celor cu origine orofacială către spațiile fasciale din regiunea craniană şi cervicală. Aceste spații de propagare a infecției pot fi împărțite convențional în cele care înconjoară fața (spațiile masticator, bucal, canin şi parotidian), cele ale regiunii suprahioidiene (spațiile submandibular, sublingual şi laterofaringian) şi cele care interesează regiunea infrahioidiană sau gâtul în totalitate (spațiile retrofaringian şi pretraheal) **(Fig. 5.2)**.

Fig. 5.2. Posibile căi de extindere a infecției în spaþiile fasciale profunde:



Angina Ludwig este un termen larg folosit pentru **o arie heterogenă de infecții** ce interesează spațiile sublingual, submaxilar şi submandibular. Totuşi, în scop terapeutic şi prognostic, este de dorit a limita acest diagnostic la cazurile care îndeplinesc următoarele criterii:

- infecția este totdeauna bilaterală;
- este afectat atât spațiul submandibular cât şi cel sublingual ;

- infecția este **o celulită indurată** cu diseminare rapidă fără formare de abcese sau interesare limfatică;

- infecția începe în planşeul cavității bucale;

În 50-90% din cazuri s-a identificat o sursă dentară a infecției, cel mai frecvent implicați fiind al doilea şi al treilea molar mandibular.

COMPLICAȚII

Complicațiile infecțiilor odontogene se produc fie prin **diseminare hematogenă**, fie prin **extensie directă**. **Bacteriemia tranzitorie** este obişnuită în timpul sau după diferite intervenții stomatologice, în special **extracția dinților infectați**. Relația temporală între aceste proceduri **endocardita bacteriană** şi **infecțiile protetice cardiovasculare** este bine stabilită. **Antibioticoterapia profilactică** în timpul intervențiilor stomatologice, deşi frecvent utilizată, rămâne un domeniu controversat, în special în absența unei boli valvulare cardiace preexistente.

Complicațiile infecțiilor odontogene secundare **extensiei directe** includ **diseminarea mediastinală**, **supurația intracraniană** (în special tromboza de sinus cavernos), **angina Ludwig**, **tromboflebita jugulară supurată**, **eroziunea de arteră carotidă**, **sinuzita maxilară** şi osteomielita. Mediastinita acută şi supurația intracraniană secundare infecțiilor odontogene sunt relativ neobişnuite în era post-antibiotică.

DIAGNOSTIC

Este imperios necesar ca flora rezidentă orală normală să fie exclusă în timpul recoltării probelor, astfel încât rezultatele culturilor să poată fi corect interpretate. În infecțiile spațiilor închise este de dorit să se efectueze **aspirația cu ac** a puroiului localizat pe cale extraorală, iar probele trebuie transportate la laborator imediat, în condiții de **anaerobioză**.

Pentru leziunile intraorale, examenul direct microscopic al **amprentelor** furnizează adeseori informații mai utile decât rezultatul culturilor din prelevarea cu tampon. Vor fi efectuate de rutină **colorația** Gram, cea pentru bacili acid-alcoolorezistenți şi cea cu hidroxid de potasiu pentru fungi. La acestea se adaugă examenul antigenelor microbiene prin **imunofluorescență**.

Biopsia osoasă pentru examen histopatologic şi culturi este deseori necesară pentru diagnosticul definitiv al osteomielitei.

Ultrasonografia, rezonanța magnetică nucleară şi tomografia computerizată sunt utile în special în localizarea **infecțiilor spațiului fascial profund**. În infecțiile retrofaringiene, radiografia de profil a coloanei cervicale sau tomografia computerizată pot preciza dacă infecția se află la nivelul spațiului retrofaringian sau a celui prevertebral.

Scintigrafia osoasă cu tehnețiu şi cea cu leucocite marcate cu galiu sau indiu sunt utile în diagnosticul osteomielitei acute sau cronice şi pentru a diferenția o infecție sau un traumatism de un proces neoplazic.

TRATAMENT

Cariile dentare şi periodontita

Preventiv, trebuie făcut controlul permanent al plăcilor supragingivale şi subgingivale. Plecând de la ideea specificității microbiene în aceste infecții, este bine să se facă tratament antimicrobian specific.

În **periodontita juvenilă localizată**, terapia sistemică cu **tetraciclină** utilizată împotriva germenului Actinobacillus actinomycetemcomitans în asociere cu tratamentul local periodontic, a dat rezultate excelente. Din nefericire, administrarea de tetraciclină la copiii sub 9 ani poate produce colorarea permanentă a dentiției şi nu este în general recomandată. Mai mult, rezistența la tetraciclină în rândul agenților patogeni periodontali, a fost întâlnită tot mai frecvent. În **periodontita avansată**, mai multe studii dublu-orb au arătat ca **metronidazolul** pe cale sistemică, plus debridarea mecanică a rădăcinilor este mai eficace decât tratamentul placebo plus debridarea mecanică.

Tratamentul de succes al **gingivitei ulcero-necrotice acute** cu metronidazol este bine documentat, iar cercetările lui Shinn au statuat definitiv metronidazolul ca unic agent anaerobicid.

Efectul cariostatic al fluorurilor se datorează formării unui complex cu cristale de apatită în dentină, prin înlocuirea grupării hidroxil. Mai mult, fluorurile sunt promotori ai remineralizarii leziunilor carioase şi exercită un efect bacteriostatic. Clorhedixina aplicată local are de asemeni proprietăți anticariogene, acționând ca un detergent cationic, bactericid, care împiedică avansarea plăcii dentare. Dintre antibiotice, deşi atât penicilina cât şi tetraciclina au efecte cariostatice pe modele animale, doar aplicarea **topică** de **vancomicină** s-a dovedit a reduce cariile dentare într-o oarecare măsură şi la om. Alte măsuri de prevenire a cariilor şi periodontitei se referă la ameliorarea igienei orale prin programe educaționale mai eficiente, reducerea florei orale cariogene prin modificarea dietei, folosirea substituenților de sucroză, imunizarea activă împotriva cariilor utilizând **vaccinuri** preparate din **S. mutans.**

Infecții odontogene supurate

Cea mai importantă modalitate terapeutică de abordare este drenajul chirurgical şi îndepărtarea țesutului necrozat. Antibioticoterapia este importantă în stoparea răspândirii locale a infecției şi prevenirea diseminarii hematogene, dar nu poate înlocui evacuarea puroiului. Agenții antimicrobieni sunt indicați în prezența febrei şi adenopatiei regionale sau când infecția a perforat corticala osoasă şi a diseminat în țesuturile moi înconjurătoare. Pacienții **imunocompromişi** sever prezintă un risc înalt de diseminare a infecției orofaciale şi terapia antimicrobiană empirică cu spectru larg este obligatorie.

De departe, cei mai mulți germeni atât aerobi cât şi anaerobi sunt sensibili la penicilină. Astfel, penicilina în monoterapie în doze corespunzătoare în funcție de severitatea infecției rămâne tratamentul de elecție. Producerea de beta-lactamază şi rezistența la penicilină în rândul speciilor de Bacteroides şi Prevotella melaninogenica se întâlnesc tot mai frecvent, fiind comunicat de asemeni insuccesul tratamentului cu penicilină în infecțiile odontogene datorate unor tulpini de beta-lactamază. Astfel, la pacienții cu infecții ale spațiului fascial profund amenințătoare de viață şi la pacienții care au avut un răspuns nefavorabil sau întârziat la penicilină, va fi luată în considerare alternativa terapeutică cu spectru mai larg împotriva anaerobilor şi a bacililor gram-negativi facultativi. Pacienții **alergici la penicilină** pot fi tratați cu clindamicină, cefoxitină sau imipem. Pacienții din ambulator cu infecții odontogene mai puțin grave pot fi tratați cu amoxicilină, cu sau fără un inhibitor de beta-lactamază, sau fie cu penicilină, fie cu ciprofloxacină în asociere cu

metronidazol. Eritromicina şi tetraciclina nu sunt de ales în infecțiile odontogene, deoarece survine rezistența în rândul anaerobilor orofaringieni şi a unora din tulpinile de streptococi.

Metronidazolul, deşi cu activitate crescută împotriva bacililor gram-negativi anaerobi şi a spirochetelor , este doar moderat activ împotriva cocilor anaerobi şi nu este activ împotriva aerobilor, inclusiv a streptococilor. Cu excepția gingivitei necrozante acute şi a periodontitei avansate, el nu poate fi folosit ca agent unic în infecțiile odontogene.

La gazde imunocompromise (leucemie, neutropenie severă după chimioterapie), este prudent a acoperi şi spectrul bacililor gram-negativi facultativi, fiind de dorit administrarea agenților cu spectru larg împotriva germenilor aerobi şi anaerobi. **(Tabel 5.6)**

TABEL 5.6 Antibioticoterapia empirică a infecțiilor odontogene de țesuturi moi (CHOW, 1995)

Gazdă normală

Penicilina G, 1-4 milioane U i-v la fiecare 4-6 ore

Clindamicină, 600 mg i-v la fiecare 6-8 ore

Cefoxitină, 1-2 g i-v la fiecare 6 ore

Ceftizoximă, 1-2 g i-v la fiecare 8-12 ore

Gazdă imunocompromisă (fiecare din următoarele antibiotice ± un aminoglicozid)

Piperacilină, 3 g i-v la fiecare 4 ore

Cefoxitină, 1-2 g i-v la fiecare 6 ore

Ceftizoximă, 1-2 g i-v la fiecrea 8-12 ore

Imipenem/cilastatin, 500 mg i-v la fiecare 6 ore

Ticarcilină/clavulanat, 3 g/0.1 g i-v la fiecare 4-6 ore.

6. INFECȚII DIGESTIVE

6.1. BOLI DIAREICE INFECȚIOASE (B.D.I)

Conf. dr. Madelena I. Drãgan

DEFINIȚIE

Diareea este definitã ca "emisiunea prea rapidã de scaune prea lichide" sau ca "un fenomen patologic, care se manifestã prin eliminarea unei cantitãți anormale de scaune şi mai ales de apã peste 300g/zi)".

Diareile infecțioase pot fi de origine bacterianã, viralã, parazitarã sau secundarã prescripției de antibiotice.

FIZIOPATOLOGIE

Tabloul clinic este rezultatul **interacțiunii** mijloacelor de **apãrare** ale gazdei cu **mecanismele de virulențã ale germenilor**, care pot fi:

- **eliberarea unei toxine**, care este la originea unei afectări a **funcției secretorii**;

- **intensitatea caracterului invaziv**, cu distrugerea structurilor vilozitare, la originea tulburării **funcției de absorbție**;

- **ambele mecanisme** pot fi asociate.

I. Infecție cu un germen toxigen

Germenul se fixează pe suprafața epiteliului digestiv fără a-l distruge. **Toxina** antrenează o **secreție activă de electroliți şi de apă** de către celulele intestinale, fără o leziune anatomică:

- enterotoxina vibriocholerae, toxina termolabilă **(TL)** a colibacililor enterotoxigeni şi toxina anumitor stafilococi enteropatogeni cresc concentrația intracelulară a **AMP ciclic** (adenozin monosfosfat ciclic) prin intermediul unei stimulări a **adenilciclazei**;

- toxina termostabilă **(TS)** a colibacilului create **GMP ciclic** (guanozin monofosfat ciclic) în enterocit. Acțiunea toxinei se exercită mai ales la nivelul intestinului subțire proximal. Tabloul clinic are aspect de **sindrom holeric.**

II. Infecție cu un germen enteroinvaziv

Germenul tip **Shigella** invadează celulele epiteliale unde se multiplică până la distrugerea lor.

Leziunile mucoasei se propagă din aproape în aproape şi sunt la originea unei reacții inflamatorii intense, care explică prezența **sângelui** şi a **glerelor mucoase** în scaun. Leziunile apar inițial în intestinul subire şi apoi în colon. Tabloul clinic îmbracă aspectul de **sindrom dizenteric.**

III. Infecție cu un germen toxigen şi entero-invaziv

Germenul tip **Salmonella** invadează enterocitul, apoi traversează mucoasa, fără a o distruge şi penetrează în țesutul submucos unde se multiplică, dând o reacție inflamatorie. Afectarea se produce esențial la nivelul intestinului subțire. Există riscul difuxiunii sistemice a germenilor. Tabloul clinic îmbracă aspectul unei diarei banale, de tipul **gastro-enteritei acute**.

DIAGNOSTICUL ÎN B.D.I.

Diagnosticul şi orientarea etiologică în cursul unei diarei acute însumează tabloul clinic, circumstanțele apariției şi factorii de teren.

Elemente orientative:

- aspectul clinic;

- caracterul **izolat** sau existența unei toxi-infecții alimentare **colective**;

- un voiaj în **zone endemice** sau tropicale;

- **antibioticoterapie recentă**;

- tipul de **aliment** potential contaminant (scoici, cârnați, carne incomplet coaptă, zarzavaturi nespălate, produse din lapte nepasteurizate, ouă, produse de patiserie, înghețată) şi **intervalul** de timp scurs de la ingestia alimentului, până la debutul tulburărilor digestive;

- factori de risc ai **terenului:** vârstă, stare imunitară şi patologie subiacentă;

Aspecte clinice:

A) sindrom holeriform: diaree apoasă; scaune lichide profuze cu aspect de **"apă de orez"** foarte frecvente şi abundente; vărsături (uneori); dureri abdominale; semne de deshidratare instalate rapid - grave în cazul holerei; afebrilitate;

B) sindrom dizenteric: scaune numeroase, afecaloide, cu glere mucoase, muco-purulente, uneori cu striuri sanguinolente **("sputã rectalã");** dureri abdominale, colicative, difuze; tenesme (senzații imperioase de defecare, false); vãrsãturi; febrã (shigellozã), absentã în amibiazã;

C) sindrom de gastro-enteritã (diaree banalã) scaune lichide frecvente; dureri abdominale difuze; vãrsãturi; febrã.

Examene complementare

• **examenul scaunului**:

- cercetarea **leucocitelor** - prin **testul cu albastru de metilen** - examinat între lamã şi lamelã, permite diferențierea diareelor invazive **(> 5 leucocite/câmp),** de diareele toxinice (coprocitograma);

• **coproculturile**:

- efectuate din scaun sau dupã recoltarea cu sondã rectalã (Nelaton);

- germenii izolați **sistematic** sunt: salmonella, shigella, campylobacter, yersimia; v. cholerae - dupã un sejur în zonã endemicã; clostridium difficile în fața unei diarei apãrute sub antibiotice. Coproculturile se efectueazã prin însãmânțare cât mai rapidã dupã recoltare, eventual pe mediul Cary-Blair;

- mediile de culturã conțin agar solid, fiind diferite dupã scopul utilizãrii lor:

- **medii de îmbogãțire** - la care se adaugã sânge sau extracte de drojdie, carne, pentru bacterii greu cultivabile (B. fragilis);

- apa peptonatã cu adaus de telurit de K1/200000, la pH 9.2 - (v. cholerae);

- **medii selective** pentru izolarea germenului patogen dintr-un amestec de agenți microbieni, incorporeazã cristal violet, selenit, sãruri biliare, antibiotice: salmonelle, shigelle;

- vibrionii cultivã pe mediul TCSB (tiosulfat, citrat, sucrozã, sãruri biliare);

- Yersinia - medii cu sânge de oaie;

- **medii indicatoare**

- **fermentarea lactozei** - pe mediul **Mac Conkey** cu agar, sãruri biliare, lactozã, roãu neutru (indicator de culoare) - colonii roşii lactozopozitive;

- **izolãrile** de germeni au importanțã:

- **epidemiologicã** - stabilirea sursei de infecție şi a filiațiunii cazurilor;

- **antibiograma** necesarã reevaluãrii terapeutice a unor cazuri trenante.

- **virusuri** prin microscopie electronicã (epidemiologic) sau cu o metodã rapidã: aglutinarea cu particule de latex (rotavirusuri la copil);

- examen **coproparazitologic** pentru Giardia intestinalis (Lamblia) şi Entamoeba histolytica; la un pacient infectat cu VIH (HIV): cryptosporidium, microsporidii, Isospora belli, Lamblia şi Candida.

Examene sanguine

- în caz de deshidratare (SDA) importantã sau la pacienți cu risc (sugari, vârstnici, renali, etc) - pentru reechilibrarea hidro-electroliticã şi acido-bazicã:

- uree şi creatininã sanguinã, ionograma, EAB;

- hemoculturi (sindrom infecțios sever).

Examene endocopice

- rectoscopie şi colonoscopie - proctite şi colite: amibiază, colită pseudomembranoasă sau infecții transmise genito-anal.

Semne de gravitate

- evaluare **SDA**: pierderea în greutate, pliu cutanat, cearcăne periorbitare, uscăciunea mucoaselor, TA;

- semne generale de **sepsis**;

- **bilanț biologic** pentru dezechilibrul hidro-electrolotic şi acido-bazic: hemoconcentrație, hipokaliemie, acidoză - pentru rehidratare.

Diagnostic diferential

- diarei iatrogene-laxative;

- tulburări funcționale intestinale şi diareea falsă a constipatului;

- diarei alergice, diarei cu malabsorbție;

- intoxicație alimentară: ciuperci , vegetale veninoase, peşti;

- diarei legate de boli intestinale inflamatorii: rectocolită hemoragică, maladia Crohn, diverticuloză;

- diarei tumorale: cancer de colon, tumoră viloasă, intestinală, polipoză;

- diarei endocrine: tiroidiene, suprarenaliene, Zollinger-Ellison, Werner-Morrison, tumori carcinoide, s. dumping;

- diarei neurologice: diabet, afecțiuni encefalo-medulare, neuropatii amiloide.

TABLOURI CLINICE SPECIFICE

6.1.1. SINDROM HOLERIFORM

6.1.1.1. HOLERA

Holera este endemică în India, şi endemo-epidemică în regiunile subtropicale.

ETIOLOGIE - Vibrio cholerae biotip clasic şi **El Tor.**

Vibrio cholerae face parte din familia **Vibrionaceae** este un bacil Gram-negativ scurt, mobil, care create în apă peptonată alcalină cu ph 9-9.2, la 37°C. Posedă enzime (proteaze, peptidaze), un antigen flagelar H (comun) şi un antigen somatic O lipopolizaharidic (specific de tip). Componentele A, B, C ale antigenului caracterizează serotipurile majore 01:

- Ogawa (A,B);

- Inaba (A, C);

- Hikojima (A, B, C);

În 1992 a fost depistat în Bangladesh Vibrio cholerae **0139 Bengal**, o variantã geneticã, cu risc epidemic, confirmat cu anticorpi monoclonali.

EPIDEMIOLOGIE - omul este rezervorul principal de germeni.

Vibrionul se aflã în intestinul bolnavului 6-10 zile, care eliminã pâna la 10^{10} vibrioni/ml de scaun (forme grave). Existã purtãtori cronici de vibrioni:

Transmiterea se face mai ales prin contact direct interuman, prin intermediul mâinilor, sau prin contaminare alimentarã sau hidricã **(cale fecal-oralã)**. Boala este extrem de contagioasã.

- v. cholerae poate supraviețui 15 zile în ape sãrate (zooplancton);

- **imunitatea** este parțialã, de scurtã duratã, pentru câteva luni - aglutinine anti - O, anticorpi vibriocizi.

TABLOU CLINIC

Incubație - câteva ore - 5-6 zile (în funcție de inocul);

- în **formele clinice majore** - **debut brutal** cu: vãrsãturi, diaree profuzã şi dureri abdominale; scaune apoase, afecaloide, incolore, cu grunji albicioşi, fade: aspect de **"apã de orez";**

- scaune emise fãrã tenesme, aproape **în jet continuu**, antrenând pierderi hidrice care ajung la **10-15 l/zi**;

- **deshidratare globalã** cu **colaps** şi **anurie** (COLAPS ALGID);

- T° normalã sau scãzutã;

- deshidratare cu hemoconcentrație, hipocloronatremie şi acidozã metabolicã; crampe musculare chinuitoare;

- **evoluția** depinde de **rapiditatea** şi calitatea **rehidratãrii** - bine tratatã, mortalitatea este de **1-2%**, pe când evoluția spontanã duce la o mortalitate de **50%** (20-80%), chiar în 24 ore, prin şoc hipovolemic;

- **formele clinice**, **benigne** ãi atenuate apar ca un tablou de **gastro-enteritã** banalã, fãrã deshidratare, formele asimptomatice (fenomen de **iceberg**) - apar la 75% dintre cazuri cu biotipul El Tor.

DIAGNOSTIC POZITIV

• **date epidemiologice**: contact infectant, zonã endemicã, epidemie;

• **date clinice** - tablou caracteristic;

• **date de laborator**:

- **examenul scaunului** proaspãt între lamã şi lamelã pune în evidențã bacili mici, incurbați, cu mobilitae polarã;

- confirmarea prin **coproculturi** pe mediu de îmbogãțire şi de izolare: cu pH 8, 6 şi cu sãruri biliare;

- apã peptonatã (pH 9) - incubare 8 ore;

- treceri pe medii selective - evidențiere şi identificare: mediul Monsur (TTB), BSA (bilã-sãruri-agar), TGA (taurocolat de sodiu, gelatinã, agar), TCBS (agar, tiosulfat, citrat de sodiu, bilã, sucrozã);

• **diagnosticul serologic**: anticorpi aglutinanți (scad în 3 luni); anticorpi vibriocizi; hemaglutinare indirectã; ELISA pentru anticorpii de membranã (IgM, IgG, total); anticorpi antitoxinici (la cobai).

TRATAMENT

Tratament curativ

I. Rehidratare parenteralã imediatã şi completã; (vezi şi tratamentul patigenic al bolilor diareice infecțioase).

II. Antibioticoterapia - dupã scoaterea din şoc şi rehidratarea inițialã 2-3/zile cu: tetracicline (ELECȚIE) A 500mg x 4/zi, C = 50mg/kg/zi; doxicilinã injectabilã 100 mg x 2/zi; cotrimoxazol 10 mg T/KG/ZI; fluorochinolone 500 mg (x2/zi) macrolide; cu scopul reducerii volumului şi duratei diareei, ca şi a duratei eliminãrii germenului;

- **profilaxia** rezidã în:
- izolarea bolnavilor - **carantina**;
- depistarea purtãtorilor;
- decontaminarea scaunelor şi vãrsãturilor;
- mãsuri de **igienã** generalã în anturaj: **spãlarea mâinilor** şi **igiena alimentarã**;
- **vaccinarea** clasicã cu v. corpuscular inactivat; aduce protecție incompletã (60%):s.c. 2 doze la 1-4 sãptãmâni;
- **chimioprofilaxia**;
- sulfamide retard - Fanasil:A - 2 g (o dozã);
- cicline 5 zile.

6.1.1.2 .B.D.I. CU E. COLI ENTEROTOXIGENI (ECET)

- diareea clasicã a turiştilor **(TURISTA)** la 1-2 sãptãmâni dupã venirea în mediul tropical - 50% dintre BDI (epidemice);
- evoluție sporadicã în țãri occidentale (0-5%);
- germenii acționeazã prin **enterotoxina termolabilã** (TL) sau **termostabilã** (TS) şi produc o diaree holeriformã;
- diaree puțin severã, cu scaune apoase, dureri abdominale, grețuri, uneori vãrsãturi ± febrã;
- regresiunea simptomelor în 2-4 zile;
- antibioticoterapie frecvent inutilã; pefloxacinã 400 mg x 2/zi, ciprofloxacina 500mg x 2/zi - 3-5 zile.

6.1.1.3. B.D.I. CU S. AUREUS

- tablou clinic frecvent de **toxiinfecție alimentarã** (TIA) consecutivã ingestiei enterotoxinei preformate în alimentul contaminat de stafilococ;
- **contaminarea** se produce de la un purtãtor simptomatic de germeni: cu furuncul, panarițiu, sau asimptomatic;
- **alimente incriminate** - cu risc mare la prelucrare: produse de patiserie, creme şi alimente conservate;
- **toxina termostabilã** eliberatã de s. aureus este responsabilã de tabloul clinic.

Tablou clinic

Incubație - 1-6 ore de la ingestia **alimentului** contaminat.

Perioada de stare: diaree rapid apoasă, grețuri, vãrsãturi, în afebrilitate: risc de SDA; antibioticoterapia este inutilã; evoluția este spontan şi rapid favorabilã în 24 ore; analiza alimentului contaminat permite ancheta epidemiologicã.

6.1.1.4. B.D.I. CU BACILLUS CEREUS

- produse din carne insuficient coapte, sosuri, sau rãu conservate (orez);
- toxina b. cereus preformatã în alimentul contaminat produce dupã o **incubație** de 1-18 ore tabloul clinic caracteristic (TIA); diaree apoasã, dureri abdominale, vãrsãturi.

6.1.15. B.D.I. CU CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

- alimente infectate: carne insuficient coaptã, alimente reîncãlzite;
- **incubație** 8-12 ore de la ingestie;
- tablou clinic nespecific, rapid favorabil ca evoluție (TIA).

6.1.16. B.D.I POSTANTIBIOTICE CU C. DIFFICILE

- orice antibiotic pe cale enteralã poate duce la **dismicrobism** intestinal, cu scaune moi, diareice, rapid reversibil dupã oprirea terapiei;
- dezvoltarea c. difficile secretor de toxine **A ãi B** duce la colitã pseudomembranoasã (tablou clinic grav);
- C. difficile este un BGP anaerob strict;

Tablou clinic

Diaree banalã - în majoritatea cazurilor; **colita pseudomembranoasã:** stare generalã alteratã; febrã 39-40°C; dureri abdominale violente; diaree uneori sanguinolentã, cu emisiune de resturi mucoase sau **"false membrane"**; examene complementare: - leucocitozã cu neutrofilie; **diagnostic morfologic**: colonoscopie sau rectosigmoidoscopie, care pun în evidențã mucoasa congestionatã şi edemațiatã, prezența falselor membrane sub forma unor plãci mici, alb-gãlbui, de la câțiva mm, la câțiva cm; d. bacteriologic: izolarea germenului şi toxinei.

Tratament

Oprirea antibioticului în cauzã; metronidazol oral 250-500 mg x 4/zi, 10 zile; vancomicinã 250-500 mg x 4/zi 10 zile; repaus digestiv, rehidratare.

6.1.2. SINDROM DIZENTERIC

6.1.2.1. DIZENTERIA BACTERIANÃ

ETIOLOGIE - Familia - Enetrobacteriaceae

Clasa Shigella care are **4 specii**:

- grup A-S. dysenteriae (10 serotipuri);
- grup B-S. flexneri (6 serotipuri, 9 subtipuri);
- grup C-S. boydii (15 serotipuri);
- grup D-S. sonnei (serologic omogenã).

EPIDEMIOLOGIE

- rezervor de germeni **exclusiv uman**: la nivelul tubului digestiv;

- **contaminare** prin ingestie de alimente şi apã infectate, sau transmitere interumanã directã **(cale fecal-oralã)**;

- shigella este **patogenã** la om prin caracterul **entero-invaziv** legat de existența unei plasmide şi prin secreția unei toxine;

TABLOU CLINIC

Incubatie 2-5 zile (1-7 zile);

• **Sindrom dizenteric tipic**:

- scaune muco-sanguinolente, purulente **("sputã rectalã")**;
- febrã 39-40°C (50%);
- dureri abdominale intense;
- tenesme (senzații imperioase de defecare, false);

• **forme clinice**: **severe** - cu manifestãri neurologice: convulsii, tulburãri psihice; rar - bacteriemie (drepanocitozã);

- **forme fruste** - scaune atipice (60%);
- **coprocultura** confirmã diagnosticul, pe mediul Mac Conkey; SS (Salmonella-Shigella);

• tratament - **5 zile**;

-cotrimoxazol 4 tb. (320 mgT)/zi (x 2/zi);
- fluorochinolone 50 mg/Kg/zi (x 2/zi);
- acid nalidixic 50 mg/Kg/zi (x 2/zi);
- **tulpini rezistente la aminopeniciline**;
- norfoxacina sau pefloxacina 800 mg/zi, ciprofloxacina 1 g/zi (x 2/zi);
- colimicina 100.000u./kg/zi (x 4/zi).

6.1.2.2. DIZENTERIA AMIBIANÃ (amibiazã)

- sejur în zone tropicale;
- **etiologie: Entamoeba histolytica**, formã vegetativã, hematofagã;
- sindrom dizenteric tipic **afebril**;
- **diagnostic**: identificarea formelor vegetative ale amibei, în scaun;
- **tratament**: nitro-imidazoli.

6.1.2.3. B.D.I. CU E. COLI-ENTERO-INVAZIV (ECEI)

- sindrom dizenteric tipic la copil şi adult;
- diagnostic: izolarea germenului în scaun.

6.1.3. SINDROM GASTRO-ENTERITIC

6.1.3.1. SALMONELOZE NON-TIFICE

- Salmonella- germenii cel mai frecvent responsabili de infecții enterale;

• Serotipuri implicate: S. enteritidis; S. typhimurium; S. dublin; S. panama;

- doza minimalã infectantã - 10^5 germeni;
- **contaminare** - interumanã, cu alimente contaminate crude (ouã) sau insuficient coapte (carne de pasãre).

Tablou clinic

Incubație - 12-36 ore;

Debut brutal: febrã 39-40°C, dureri abdominale, vãrsãturi, sindrom diareic: scaune lichide fetide.

Evoluție spontan favorabilã în câteva zile. Deshidratare posibil severã complicatã cu insuficiențã renalã.

Germeni invazivi, produc bacteriemii, cu localizãri secundare.

Diagnostic pe **coproculturã** ãi uneori pe **hemoculturã**;

- medii selective cu dezoxicholat de sodiu, sulfat de bismut (Wilson-Blair), mediu SS, cu selenit.

Toxiinfecții alimentare prin ingestia colectivã a unui aliment contaminat obligã la izolarea germenului din aliment (epidemiologic).

Antibioticoterapia favorizeazã prelungirea portajului de germeni; este **indicatã** la sugari, vârstnici, imunodeprimați, purtãtori de protezã vascularã sau articularã la un pacient cu drepanocitozã, sau în formele severe; aminopenicilinele, cotrimoxazolul sau fluorochinolonele vor fi administrate 5 zile.

6.1.3.2. B.D.I. CU CAMPYLOBACTER JEJUNI

- alimente (pãsãri) contaminate; **incubație** 1-3 zile, sindrom diareic febril, cu dureri abdominale difuze, uneori scaune cu sânge prin ulcerații colice, uneori bacteriemie, **izolare** c. jejuni în coproculturã şi/sau hemoculturã, evoluție spontan favorabilã în câteva zile, scurtatã de:

- **tratament** - macrolide: eritromicinã A = 1 g/zi,C = 30-50 mg/kg/zi 4-7 zile;

- fluorochinolone.

6.1.3.3. B.D.I. CU YERSINIA ENTEROCOLITICA

- germenul cel mai frecvent izolat, prezent în alimente (vegetale, carne); **sindrom pseudo-apendicular**: febrã, scaune diareice, dureri în fosa iliacã dreaptã; **bacteriemie** sau **sepsis**;

- secundar apare un **sindrom postinfecțios**: eritem nodos, oligoartritã inflamatorie diagnostic prin coproculturã, iar serologic pentru **sindromul postinfecțios**;

- **tratament** - în forme severe: cicline - tetraciclinã 1,5-2 g/zi, doxiciclinã 100 mg/zi 7-10 zile; fluorochinolone.

6.1.3.4. B.D.I. CU E. COLI ENTEROPATOGEN (ECEP)

- la sugari, în maternitãți şi creşe;
- serotipuri: O111, O26, O55, O86;
- antibioticoterapie pe grupe de vârstã.

6.1.3.5. B.D.I. CU E. COLI ENTEROHEMORAGIC (ECEH)

- diaree rapid hemoragicã;

6.1.3.6. B.D I. VIRALE

- foarte frecvente la copil;
- rotavirusuri, adenovirusuri, astrovirusuri, calicivirusuri, agentul Norwalk;
- **tablou clinic**: grețuri, vãrsãturi, dureri abdominale, scaune diareice, febrã cu evoluție scurtã şi benignã;

- **la copilul sub 2 ani** - **rotavirusurile** dau un tablou clinic **sever** cu: diaree profuză, vărsături, deshidratare, bronşiolită, tratament de rehidratare şi simptomatic de necesitate

ASPECTE PARTICULARE

6.1.3.7. B.D.I. LA BOLNAVI INFECTAȚI CU VIH (HIV)

- extrem de frecvente;
- i. severe, complicate cu **bacteriemii** recidivante (**Salmonella);**
- i. **virale**: CMV, VHS, VIH;
- i. cu protozoare: cryptosporidioza, microsporidioza, E. histolytica, Isospora belli, G. intestinalis.

6.1.4. TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE COLECTIVE (TIAC)

DEFINIȚIE

Boli infecțioase transmisibile, de declarare obligatorie, care apar într-un focar de minimum 2 cazuri, cu simptomatologie, în general digestivă, având drept cauză aceiaşi origine alimentară. Sunt raportate la consumul **alimentelor contaminate** de anumite bacterii sau de toxinele lor şi survin într-o colectivitate sau în mediu familial.

În ordinea descrescândă a frecvenței sunt incriminate **3 bacterii**: Salmonella (Enteritidis şi Typhimurium), S. aureus şi C. perfringens.

Spitalizarea bolnavilor este obligatorie la 10%, iar mortalitatea se citează la 0,5% dintre bolnavi.

- **anchetă epidemiologică** - etiologică:
- identificarea agentului cauzal: în alimentul incriminat; în coproculturi;
- **germeni**: salmonelle minore, S. Aureus, C. perfringens, B. cereus, E. coli, Aeromonas sp.Vibrio parahaemolyticus;
- declarare obligatorie (telefonică > 5 cazuri);

Surse de infectie - alimente din carne şi ouă, la care nu se respectă lanțul frigului, erori de preparare şi de conservare.

FIZIOPATOLOGIE

a) infecție cu germen enteroinvaziv:
- localizare ileo-colică, cu distrugerea vilozitară importantă;
- scaune mucoase, cu PMN, sanguinolente uneori;
- sindrom dizenteric sau gastroenteritic;

b) infecție cu germen toxigen:
- stimularea secretiei, diaree apoasă;
- risc de SDA;
- sindrom holeriform;

MANIFESTĂRI CLINICE

I. TIAC cu **expresie digestivă** predominantă

1. sd. dizenteric şi gastro-enteritic

• **salmonelle non tifice** (= sau > 10^5 bacterii) cu rezervor animal vast: ouã, carne, pãsãri), produse lactate, incomplet coapte sau crude;

- incubație - 12-36 h;

- **diaree febrilã**, varsãturi dureri abdominale pentru 2-3 zile;

- **bacteriemie**, localizare extradigestivã **(nota de gravitate)**;

- **coprocultura** - diagnostic de certitudine;

- antibioticoterapie la **imunodeprimați**, sugari, vârstnici, purtãtori de protezã vascularã sau articularã la drepanocitari, forme clinice severe;

- amoxicilinã, cotrimoxazol, mai ales fluorochinolone pentru 5 zile.

• **shigella** - rar;

• **campylobacter jejuni;**

• **yersinia enterocolitica**;

• **vibrio parahaemolitycus** - în apa de mare, contaminare prin peşte sau fructe de mare crude sau insuficient coapte;

- incubație 12-24 ore;

- diaree apoasã, dureri abdominale;

• **rotavirusuri** - intoxivatie colectivã de origine hidricã;

2. sd. holeriform

- toxigeneza are loc în aliment;

- s. aurecus, B. cereus, C. perfringens;

• **Staphylococcus aureus**

- cauzã frecventã, simptomatologie brutal instalatã şi de mare intensitate;

- rezervor uman cu contaminarea alimentelor în cursul preparãrii de cãtre un purtãtor sãnãtos (rinofaringian) sau purtãtor al unei plãgi infectate cu S. aureus de grup fagic III şi IV (furuncul, panarițiu);

- **enterotoxina termostabilã** se produce în aliment: produse lactate (brânzã, lapte, înghețatã);

- incubația - 2-4 ore;

- semne dominante: grețuri, vãrsãturi, dureri abdominale, uneori diaree lichidã profuzã, rar şoc hipovolemic, colaps;

- afebrili;

- fãrã antibiotice;

• **Clostridium perfringens**: erori de conservare dupã gãtit; carne cu sosuri; rezervor ubicuitar - bacterii sporulate termorezistente (anaerobiozã); incubație 9-15 h;

- clinic - o intoxicatie manifestatã prin dureri abdominale colicative,cu evoluție favorabilã în 24 h; tulpini de tip C enterocolite necrozante.

• **Bacillus cereus:** rezervor ubicuitar - orez, soia; incubație 1-6 h (vãrsãturi); 6-16 h (diaree) tablou clinic asemãnãtor cu intoxicația stafilococicã, sau cea cu C. perfringes.

• **E. coli enterotoxigen (ECET) (TURISTA)** transmitere prin apã.

• **E. coli entero-hemoragic (ECEH)** diaree apoasã şi hemoragicã; hamburgeri: E. coli O157H7.

• **Aeromonas hydrophila** contaminare hidricã.

• **Dinoflagelate ãi Fitoplangton** protozoare şi alge unicelulare; ingestie de fructe de mare; incubație 30 minute - câteva ore; tablou clinic sever: diaree, vãrsãturi, dureri abdominale violente, scãderea TA.

II. TIAC cu expresie extradigestivã predominantã

• **Clostridium botilinum - TIAC grave**; **intoxicație histaminicã** survine dupã ingestia de peşte rãu conservat (ton); incubație - 10 minute - 1 h; tablou clinic - tulburãri vasomotorii - eritem al feței şi gâtului, cefalee, semne digestive, regresate rapid şi cu accelerare prin corticoterapie şi antihistaminice.

TRATAMENTUL B.D.I.

Tratament curativ - obiective:

a) corectarea sau prevenirea deshidratãrii;

b) reducerea intensitãtii şi duratei diareei;

c) atacul infecției digestive.

Alegerea tratamentului se bazeazã pe **mecanismul patogenic**: diaree non inflamatorie - reechilibrare hidro-electroliticã; diaree inflamatorie - rehidratare + antibioticoterapie.

Rehidratarea:

• **calea oralã** - aport hidric+glucozã+electroliți;

- soluția de **gesol** contine NaCl 3.5 g, NaHCO3 2.5 g, KCl 1.5 g şi glucozã 20 g pentru un litru de apã fiartã sau ceai de mentã;

• **calea venoasã** - SDA = sau > 10% din greutate, colaps, bolnav inconştient;

- cu soluții molare: NaCl, KCl, gluconat de calciu, glucozã 5%, bicarbonat de sodiu.

Rehidratarea se face în funcție de **gradul de SDA**:

- **SDA = 10-11%** din greutatea corporalã: deshidratare severã, şoc , colaps algid, comã, prãbuşirea TA, extremitãți reci cianotice, amurie;

- necesar de lichide i.v. la adult 5000-5500 ml (10-151);

- **SDA = 7-8%** - deshidratare moderatã, precolaps, hipoTA, tahicardie, sete marcatã, oligurie, pliu cutanat leneã;

- necesar de lichide i.v. sau/şi oral: 4000 ml;

- **SDA = 5%** - deshidratare uşoarã, diurezã pãstratã, tahicardie, sete, pliu cutanat discret mai lent;

- necesar de lichide - oral: 2500 ml;

- **Soluții electrolitice de uz i.v.:**

- soluția Ringer lactat, soluție specialã pentru tratamentul diareei severe, soluția 5+4+1, soluție fiziologicã 9%, soluție izotonicã de bicarbonat de sodiu 14%, lactat de sodiu 18,7%.

Prioritãți

- corectarea şocului în primele 15 minute: SDA > 10-11%;

- normalizarea hidratãrii şi corectarea acidozei în primele 3 ore;

- cateter endovenos, sondã nazogastricã;

- SDA moderatã şi uşoarã - i.v. în caz de vãrsãturi - în primele 4 ore, sau pe cale oralã 500-750 ml/orã;

- normalizarea greutății corporale şi amendarea SDA în 12-20 ore dupã terminarea rehidratãrii inițiale.

Realimentarea

- în funcție de toleranța bolnavului.

Dieta inițialã cuprinde supe de zarzavat strecurate, apã mineralã, ceai de mentã (24 ore), apoi supã de zarzavat pasatã, pesmet, biscuiți simpli, pâine prajitã, fidea, orez fiert, brânzã de vaci, telemea, caş. Sunt evitate: laptele dulce, cartofii, cruditãțile, grãsimile şi dulciurile. Odatã cu normalizarea scaunelor se adaugã iaurt, carne fiartã, legume şi fructe fierte, untdelemn, margarinã, unt, ouã fierte, cu trecerea la dieta completã, normalã, prin tatonarea toleranței digestive.

Antibioticoterapia

- reduce intensitatea şi durata diareei;
- reduce riscul difuziunii bacteriene extraintestinale: salmonella, shigella;
- limiteazã contagiozitatea scaunelor (v. holeric, salmonelle, shigelle, E. coli, C. difficile);
- durata 3-7 zile (14 zile-campylobacter);
- fluorochinolone.

Profilaxie

- esențialã: igiena **hidricã** şi alimentarã ca şi: **curãțenia mâinilor**; depistarea şi tratarea **purtãtorilor** de germeni; controlul **lanțului alimentar**; **vaccinuri**: antiholeric şi antirotavirus cu eficacitate încã moderatã sau incertã.

6.2. FEBRA TIFOIDÃ

Febrele tifoide sunt bacteriemii, inițial cu stație limfaticã mezentericã şi sunt cauzate de Salmonella typhi (bacilul Eberth) şi S. paratyphi A, B şi C.

ETIOLOGIE

- **gen Salmonella - familia Enterobacteriaceae**;
- BGN, dotați cu **flageli (antigen H)**, peretele bacterian conține o **endotoxinã (antigen O)** şi au un antigen **capsular "Vi"** utilizat pentru vaccinare.

EPIDEMIOLOGIE

- **declarare obligatorie**;
- **rezervor de germeni strict uman**;
- **contaminare** - pe cale fecal-oralã de la bolnavi sau purtãtori sãnãtoşi cronici;
- **transmitere directã** - contact cu obiecte infectate, alimente contaminate, sau:
- transmitere **indirectã** - ingestia apei, de scoici, legume crude contaminate;
- muãtele sunt un vector al infecției.

FIZIOPATOLOGIE

Dupã absorbția oralã germenii trec prin mucoasa intestinalã şi disemineazã prin calea limfaticã: chilifere, ganglioni mezenterici şi canalul toracic, în torentul sanguin.

Multiplicarea bacterianã produce puțin puroi, iar metastazele supurate sunt rare.

Eliberarea **endotoxinei** prin liza germenilor, joacã rolul esențial în afectarea **viscerală**: digestivã, cardiacã şi cerebralã.

Rãspunsul **imunitar** majoritar este **mediat celular**.

TABLOU CLINIC

Incubația 7-15 zile

- diaree fugace la 12-48 h dupã masa contaminantã.

Perioada de invazie

Debut - **progresiv** (obişnuit): T° create regulat la 40°C într-o sãptãmânã; febrã cu cefalee, insomnie, astenie, anorexie;tulburãri digestive: dureri abdominale, constipație (rar diaree); epistaxis; puls disociat - mai puțin rapid decât gradul ascensiunii termice; limba saburalã; garguimente în fosa iliacã dreaptã; splenomegalie (30-50%).

Debut - brutal (rar): grețuri, diaree.

Perioada de stare: febra în platou 39-40°C;

Bolnavul prezintã: somnolențã, prostrație, obnubilare (typhos) netã ziua, cu insomnie nocturnã - definesc **"starea tificã"**; dureri abdominale; diareea clasicã cu aspect de **"piureu de mazãre"** (variabil) (75%); puls disociat; limba saburalã; la 10% dintre cazuri - apare **angina Duguet**: mici ulcere superficiale la nivelul pilierilor anteriori ai vãlului palatului; abdomen sensibil, fosa iliacã dreaptã cu garguimente; splenomegalie inconstantã; o eruptie formatã din macule mici rozate, de mãrimea unui bob de linte (**pete lenticulare**) se observã la baza toracelui şi în partea superioarã a abdomenului (33%).

Tablou clinic **atipic:** febrã moderatã, bine suportatã; o stare tificã marcatã cu cefalee, mimeazã meningita.

DIAGNOSTIC

Date epidemiologice: contact infectant, calamitãți urmate de epidemii, zone endemice;

Date clinice particulare şi clasice;

Date de laborator:

• **orientative**: VSH normalã, puțin acceleratã; **leuconeutropenie**, (excepție la copil: hiperleucocitozã); uneori trombopenie; **aneozinofilie**; > aminotransferazelor - ALT, FA, GGT, LDH.

• **serologie** - R. WIDAL (Widal-Felix): de interpretare dificilã şi tardivã; tehnicã de aglutinare - **aglutinine** anti-H şi anti-O; pozitivã din a 8-a zi; a. anti-O dispar în 2-3 luni; a. anti-H persistã ani; **titrul > 100** pentru **a. anti-O** - martor de **i. recentã**; serologie fals pozitivã: salmoneloze non-tifoidice; yersinioze; tifos; paludism; disglobulinemii;

• **izolarea germenului** diagnostic de **certitudine**: coproculturi (imperativ); hemoculturi (prima sãptãmânã).

EVOLUȚIA

a) favorabilã - sub tratament se produce defervescența în 2-6 zile, cu estompare rapidã a semnelor digestive şi a stãrii tifice;

- pot apãrea recãderi (5%) - rezervor de germeni pe litiazã biliarã;

b) cu complicații cu 2 mecanisme:

1. **impregnare toxinicã** - responsabilã de majoritatea afectãrilor viscerale:

- digestive: hemoragii joase sau perforații cu semne de peritonitã francã sau astenicã (hiperleucocitozã);

- miocardice: clinic latente, depistate prin ECG sistematice sau patente cu insuficiențã cardiacã sau şoc cardiogen;

- cerebrale (rare) - tablou de encefalitã sau comã, cu prognostic rezervat;

2) **diseminare bacterianã**: colecistite: osteite sau osteo-artrite (drepanocitari homozigoți); abces splenic.

PROGNOSTIC

- favorabil; mortalitate la grupe cu risc; vindecare fãrã sechele; portaj persistent - în 95 dintre cazuri dispare în 6 luni.

TRATAMENT

Principii:

• antibioticoterapia oralã, în caz de intoleranțã digestivã: intravenoasã;

- la **adult**: - fluorochinolone (de primã intenție); pefloxacina 400mg x 2/zi; ofloxacina 200 mg x 2/zi; ciprofloxacina 500 mg x 2/zi; 7 zile (5-10);

la copil - ceftriaxona 75 mg/kg/zi pânã la maximum 4g (elecție); 5 zile.

• **alternative**: fenicoli 3 g/zi (A); 25-50 mg/kg/zi (C); amoxicilinã 4-6 g/zi; cotrimoxazol 4-6 cp/zi; 14 zile;

• **tratament adjuvant:** corticoterapie - la semne toxinice majore; hemoragii transfuzii de sânge; perforații - intervenție chirurgicalã cu antibiotice pentru germeni anaerobi.

Mãsuri epidemiologice: izolarea bolnavului; dezinfecția scaunelor, lenjeriei, a camerei: continuã şi terminalã; declarare obligatorie.

Supraveghere: clinicã: T°, puls, TA, auscultație cardiacã, scaune, abdomen; biologicã: hemoleucograma, 3 coproculturi dupã tratament, negative.

PROFILAXIE

Igiena alimentarã (boala **"mâinilor murdare"**); lanț de transmitere întrerupt **de spãlarea mâinilor**.

Vaccinarea - vaccin poliozidic capsular **Typhim Vi** injectabil: obligatoriu pentru personalul de laborator şi militari ca şi pentru voiajori şi personal medico-sanitar în zone endemice sau în zone calamitate; injecție cu rapel la fiecare 3 ani, de la vârsta de 2 ani; oral - Ty 21 a (în studiu); protecție 60%; nu protejeazã pentru s. paratyphi A sau B.

6.3. HEPATITE VIRALE ACUTE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Hepatita acută virală este o infecție virală acută a ficatului, în majoritatea cazurilor cu evoluție medie, uneori severă, care se soldează cu inflamație şi necroză.

În ultimii 25 ani s-au înscris între agenții etiologici: virusul hepatitic A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD), E (VHE), şi G (VHG), iar din 1991, OMS a definit entitățile nosologice produse de virusurile hepatitice, ca: hepatite acute virale. **(Tabel 6.1)**

TABEL 6.1. Hepatitele virale A, B, C, D, E,G						
HEPATITA	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**G**
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus	Flavivirus
⊘	27-32 nm	42 nm	?	36nm	27-32 nm	?
Acid nucleic	ARN unicatenar, liniar	ADN dublu catenar, circular	ARN, unicatenar liniar	ARN unicatenar, circular	ARN unicatenar liniar	ARN unicatenar liniar
Perioada de incubație (medie)	14-45 zile (30zile)	30-180 zile (70zile)	14-180 zile (50 zile)	--------	14--60zile (40 zile)	?
Transmitere - calea fecal-orala	da	nu	nu	nu	da	nu
- sânge	nu	da	da	da	nu	da
- verticală	nu	da	da	da	nu	?
- sexuală	nu	da	da	da	nu	?
Antigene	HAAg	HBsAg, HBeAg	---------	HDAg	HEAg	---------
Anticorpi	Anti-HAV IgM	Anti-HBe, Anti-HBs	Anti-HCV IgM	Anti-HDV IgM	Anti-HEV	----------
		Anti-HBc	Anti-HCV	Anti-HDV		
Hepatită fulminantă	0.001-0.5%	0.5-1.0%	0.5-1.0%	2% (25%-?)	2% (25%)	?
Hepatită ac. în curs de vindecare	>99%	>90%	10-40%	50-80%	>95%	?
Hepatită cr. activă	0%	<10%(0.5%?)	30-90% (<10)	20-50%	? (<5%)	da
Ciroză	0%	1%	5-30% ?	10% ?	?	da
Imunizare activă	da	da	nu	nu	nu	nu
Imunizare pasivă	da	da	nu	nu	nu (?)	nu

Tabloul clinic este foarte asemănător, iar diagnosticul etiologic se bazează pe teste serologice specifice. Cele 6 virusuri hepatice **infectează primar** ficatul din care rezultă inflamația hepatică şi necroza hepatocelulară, prezentând **hepatotropism obligatoriu.**

Multe **alte virusuri** infectează ficatul **secundar,** în contextul altor boli generale, inducând un sindrom "hepatitis-like": virusul febrei galbene (V.F.G.) Epstein - Barr (V.E.B), citomegalic (C.M.V.) herpes simplex (V.H.S) varicelo-zosterian (V.V.Z.) ca şi virusurile rujeolic, rubeolic, coxackie B şi adenovirusurile care au **hepatotropism facultativ.**

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome

Hepatita acută virală este separată convențional în **patru stadii clinice:** incubația, perioada preicterică, perioada icterică şi convalescența. Aspectele clinice evoluează de la boala asimptomatică, subclinică, la insuficiența hepatică fulminantă cu rată înaltă a mortalității. **Nu există trăsături clinice absolut caracteristice unui tip de hepatită**, deşi anumite căi de transmitere sugerează o etiologie particulară, ca anumite aspecte clinice.

Incubația este variabilă de la câteva săptămâni la 6 luni, în funcție de agentul etiologic şi este asimptomatică.

- hepatita A = 15-45 zile (medie 21 zile)
- hepatita B = 30-180 zile (media 70 zile)
- hepatita C = 15-150 zile (medie 50 zile)
- hepatita E = 15-60 zile (medie 40 zile)

Hepatita **D** nu are o incubație bine documentată, dar deoarece apare invariabil în conjuncție cu hepatita B, probabil are o incubație similară.

I. Perioada preicterică - cu durata de 3-10 zile. Bolnavul prezintă tipic: modificarea stării generale, astenie (95%) urmate de anorexie, grețuri (85%), vărsături (80%) şi dureri vagi în hipocondrul drept (60%).

În 50-80% dintre cazuri evoluția poate fi **anicterică,** fără simptome sau cu simptome uşoare, de "indigestie " sau "răceală".

Debutul poate fi **brusc** (mai tipic pentr VHA) sau **insidios** (mai tipic pentru VHB sau VHC).

Debutul "**pseudogripal"** (25%) este marcat de: astenie, cefalee, mialgii, frisoane, febră şi este comun hepatitei de tip A.

Debutul cu **un sindrom asemănător bolii serului** (5-15%) este marcat de triada: febră, erupție, artrită, fiind manifestarea depunerilor de complexe imune (virus/anticorp).

Erupția are aspect urticarian, pruriginos şi este situată la extremități.

Variante: exantem maculo-papulos sau zone de eritem. **Artrita** este poliarticulară şi migratorie, iar artralgiile sunt mai frecvente decât artrita.

La copii se descrie **boala GIANOTTI** - acrodermatita papuloasă, caracterizată prin erupție, limfadenopatie şi limfadenită. Aceste aspecte apar în infecția cu VHB.

II. Perioada icterică. Icterul şi **urina hipercromă** sunt simptomele cele mai distinctive. Urina hipercromă atestă icterul acompaniat de hiperbilirubinemie conjugată (directă). **Scaunele decolorate,** prin lipsa pigmenților biliari, mai puțin decât în icterul obstructiv, însoțesc icterul asociat cu **prurit** (40%). Instalarea icterului este acompaniată de ameliorarea bolnavului. Au mai fost descrise **boli mediate prin complexe imune**, în asociere cu hepatita acută şi cronică, B sau C.

Poliarterita nodoasă asociată în 69% dintre cazuri cu infecția hepatitică cu VHB duce la arterită a vaselor mici, medii şi mari, care afectează organe multiple. Simptomele includ febra, durerile adbominale, artralgiile, mononevrita, boala renală, hipertensiunea, anomaliile SNC şi erupțiile cutanate.

Glomerulonefrita, asociată cu hepatita B şi C apare prin depunerea complexelor imune ale antigenului viral şi/sau ale anticorpului, în membrana bazală glomerulară, ceea ce duce la glomerulonefrita membranoasă şi membrano-proliferativă.

Crioglobulinemia mixtă datorată producției de anticorpi cu caracteristici fizice alterate, încât formează precipitate la temperaturi joase - a fost asociată cu hepatitele B şi C.

Manifestări **rare** sunt: fenomenul Raynaud, formarea bulelor şi eritemul nodos.

Hepatita virală fulminantă este definita ca dezvoltarea insuficienței hepatice severe acute cu encefalopatie hepatică, în 8 săptămâni de la debutul simptomelor cu icter. Insuficiența hepatică tardivă se defineşte într-un interval de 8-12 săptămâni. Din hepatitele fulminante, VHB este responsabil de 30-60% dintre cazuri, iar 30-40% dintre bolnavi sunt prezumtiv coinfectați cu virus delta, în timp ce VHA deține numai 0.1% dintre cazuri. VHC nu a fost implicat în hepatita fulminantă, decât ca un cofactor în asociere cu VHB. Hepatita fulminantă poate apărea în orice fază a bolii, iar **primele semne clinice** sunt: letargia, somnolența şi schimbarea personalității.

Bolnavii prezintă excitație, euforie, tulburări de comportament, urmate în cazurile severe de stupoare şi apoi de comă. **(Tabel 6.2)**

Tabel 6.2 Stadiile encefalopatiei hepatice
(F.J. SUCHY, 1996)

	STADII			
	I	**II**	**III**	**IV**
Simptome	Perioade de letargie, euforie, inversarea somnului zi/noapte, agitație	omnubilare tulburări de comportament agitație dezorientare	stupor coma vagilă confuzie vorbire incoerenta	comă profundă IV-a răspunde la stimuli nocivi IV -b nu răspunde
Semne clinice	Tulburări la efectuarea desenelor şi ale performanțelor mentale	asterixis foetor hepaticus incontinență	asterixis hiperreflexie rigiditate reflexe în extensie	areflexie fără asterixis flacciditate
EEG	normal	ritm general lent: unde theta	marcat anormal unde trifazice	marcat anormal bilateral unde lente delta linişte electrică corticală

Examenul clinic.

Icterul este detectat de la o bilirubinemie peste 2.5-3.0 mg/dl mai ales la sclere şi sub limbă, ca şi la nivelul tegumentelor, cu nuanță galbenă. Palparea abdomenului pune în evidență **hepatomegalia** moderată şi de consistență crescută. **Polul inferior al splinei** este palpabil la 5-25% dintre bolnavi. Semnele de hipertensiune portală apar în cazurile de necroză hepatică **subacută**. Uneori apare adenopatia moderată şi bradicardia asociată cu hiperbilirubinemie semnificativă.

Examenul **tegumentelor** evidențiază: steluțe vasculare, escoriații prin prurit, urticarie, eritem migrator, tumefacții roşii articulare.

Semnele encefalopatiei hepatice sunt tipic acompaniate de **asterixis**: în coma de gradul I cu schimbări mentale uşoare, în coma de gradul II cu schimbări mentale marcate, în coma de gradul III cu stupoare şi stare semicomatoasă, dar vigilă, iar în coma de gradul IV, profundă pacientul poate răspunde la stimuli dureroşi; alte semne neurologice: flapping tremor mişcări involuntare şi postură de decerebrare, ca şi mirosul dulceag distinctiv de **fetor hepaticus. (Tabel 6.2)**

Probe de laborator .

Sunt caracteristice hepatitei acute virale:

- creşteri dramatice ale aminotransferazelor, semn distinctiv de diagnostic al hepatitei virale;

• **ALT (TGP) -** alanin-amino-transferaza;

• **AST (TGO) -** aspartat-amino-transferaza;

• creşteri x 8 ale valorii normale, la instalarea icterului;

• rata AST/ALT<1;

- creşteri de 1-3 x ale valorii normale ale altor enzime serice, cu semnificația de **obstrucție biliară** - F.A. (fostataza alcalină) sau de **colestază;**

- G.G.T (gama-glutamil-transferaza), 5' - nucleotidaza, ca şi **L.D.H.** (lactic-dehidrogenaza). Aminotransferazele cresc la sfârşitul incubației, ating nivelul maxim în perioada icterică, scad în convalescență şi rămân mai ridicate mai multe săptămâni;

- nivelul **bilirubinei** este crescut variabil, pe seama **ambelor fracțiuni:** directa şi indirectă, cu rata aproximativ egală. Colestaza este sugerată de creşterea bilirubunei directe, iar hemoliza de cea a bilirubinei indirecte (>80%);

- **TP** - timpul de protrombină **prelungit** ridică suspiciunea de necroză hepatică severă. TP > 100 secunde, sau > 50 secunde, asociat cu hiperbilirubinemie > 17.6 mg/dl, la un pacient < 11 ani sau > de 40 ani vârstă obligă la indicația de transplant hepatic. Valori obişnuite normale înregistrează nivelurile de serumalbumine, serumglobuline, Hb, leucograma (eventual leucopenie moderată cu o uşoară limfocitoză)

- **Trombocitopenia** însoțeşte hepatita fulminantă cu sindrom de coagulare intravasculară diseminată (C.I.V.D). Frecvent apar niveluri joase de anti-ADN şi anticorpi anti-fibră musculară netedă.

- **VSH** - normală sau crescută minim

- **Imunoglobulinele** M (IgM) îşi dublează nivelul în hepatita A.

Anatomie Patologică

Aspectul tipic al hepatitei virale acute la biopsia hepatică (PBH) arată:

1. dezorganizare lobulară
2. celule balonizate şi degenerare eozinofilică
3. necroze celulare
4. infiltrat celular mononuclear în spațiul portal şi în parenchim
5. grad variabil de colestază

Aceste modificări sunt difuze şi generalizate. Dezordinea lobulară se referă la pierderea arhitecturii regulate a lobului hepatic. Hepatocitele prezintă două tipuri de degenerare: balonizarea şi degenerarea eozinofilică rezultând corpii hialini. Celulele Kupffer apar mai numeroase şi mari. Arii cu infiltrații limfocitare se găsesc atât în parenchim cât şi în spațiul port. PMN, plasmocitele şi eozinofilele se găsesc în număr redus; o predominanță a plasmocitelor în spațiul port sugerează mai degrabă o hepatită cronică. Un număr crescut de eozinofile sugerează toxicomanie sau o hepatită indusă de un medicament. Colestaza (impregnarea cu bilă a hepatocitelor) se poate observa la PBH şi se corelează cu valori crescute ale bilirubinei serice. Canalele biliare portale sunt de aspect normal.

În hepatita virală tipică celulele necrozate sunt dispuse focal şi dispersat. Hepatitele severe se pot însoți de bridging necrosis, necroza multilobulară, sau necroza masivă. Bridging necrosis depistată la o hepatită virală acută indică o leziune serioasă, care poate evolua spre ciroza postnecrotică. Necroza multilobulară sau masivă se găseşte în boala severă şi fulminantă.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

Date epidemiologice

• contact infectant cu cazuri similare
• focar epdemic
• contact familial, de colectivitate închisă
• contact sexual cu o persoană infectată
• risc profesional la personalul medico-sanitar
• transfuzii de sânge sau produse din sânge
• manevre invazive de diagnostic şi terapie
• infecții cu ace contaminate
• manevre nemedicale cu posibilități de inoculare: manichură,
• aparate de ras, tatuaj.

Diagnostic clinic

• dificil în perioada preicterică
• facilitat de instalarea icterului, cu hepatosplenomegalie,
• urini hipercrome şi scaune decolorate

Diagnostic de laborator

• sindrom citolitic - ALT/AST
- ALT - creşteri semnificative x 20 valoarea normală
• sindrom hepatopriv
- timpul de protrombină
- concentrația de protrombină
*valoare de "alarmă" - scade sub 50% în formele potențial severe
• amoniemia cu valori crescute în formele severe
• sindrom de retenție biliară - bilirubina sanguină >
• urobilinogenul crescut în urină

• diagnostic serologic specific viral

Diagnostic diferențial

În perioada icterică cele mai frecvente afecțiuni care trebuie excluse sunt:

• infecții bacteriene: pneumonie pneumococică; leptospiroză;

• medicamente: acetaminofena; izoniazida;

• toxine: alcool; tetraclorura de carbon;

• şoc: ischemie;

• diagnostic serologic pentru: virusuri hepatitice; alte virusuri: - virusul febrei galbene; VEB, CMV rujeolic, rubeolic, urlian, coxsackie B, iar la infectați cu HIV: CMV, VHS, VVZ.

Diagnosticul diferențial pe etape:

1) în perioada preicterică: gastrită acuta; gastroduodenită; toxiinfecțiile alimentare; diskinezii biliare;

- abdomen dureros - lambliază: verminoze; limfadenită mezenterică; apendicită acută; pancreatită acută;

- viroze respiratorii (gripa); stări febrile prelungite; R.A.A; erupții urticariene; purpură reumatoidă; nevroză astenică; sindrom neurasteniform al şcolarului.

2) în perioada icterică:

a) - false ictere - neoplasm - culoare galbenă "pai"; a. pernicioasă - "ca ceara"; carotinemie palme şi plante; după mepacrină şi acid picric;

b) - ictere;

I.- icter prehepatice - prin hemoliză; **cu hiperbilirubinemie** indirectă;

• **ictere hemolitice congenitale**: icter - intermitent Gilbert ; Crigler -Najjar; sd. Dubin - Johnson; sd. Rotor;

• **ictere hemolitice** prin enzimopatii eritrocitare sau factori infecțioşi: virali, bacterieni:

• **factori toxici**: toxine vegetale; chimici: plumb, benzol;

• **factori imunologici**: crioglobuline; anticorpi posttransfuzionali.

• **defecte: metabolice**: tezaurismoze - Gaucher, Niemann - Pick; **enzimatice:** - galactozemia congenitală, tirozinemia, mucoviscidoza, intoleranța la fructoză ereditară, boala Wilson, hemocromatoza;

II. ictere hepatice: hiperbilirubinemie directă şi indirectă, hepatocelulare, hepatite infecțioase

• **virale:** VEB; virus citomegalic; varicela congenitală (VVZ); virus herpes simplex; virusul febrei galbene; virus coxsackie B, rubeola congenitală;

• **bacteriene:** salmoneloze sistemice; septicemii; pneumonii bacteriene severe; apendicita acută; tuberculoză miliară; bruceloza; sarcoidoză; leptospiroză; febră recurentă; lues secundar; luesul congenital; listerioza congenitală;

hepatite "satelite": angiocolite icterigene, şi uremigene şi colecistite; supurații hepatice;

• **parazitoze hepatice:** giardiaza; malaria; toxoplasmoza; amibiaza hepatică; hidatidoza hepatică; echinococoza hepatică; strongiloidoza;

• **toxice:** intoxicația alcoolică; intoxicația saturnină;

• **medicamentoase**; fenotiazine - clorpromazina; anabolizante de sinteză; antitiroidiene; antidiabetice; antibiotice; chimioterapice: izoniazida ± Rifa, etionamida; antimetaboliți: 6-mercaptopurina, colchicina; fenilbutazona; hidantoina; oxifenisatina; metrorexat; anestezice - halotan;

III. i. posthepatice (subhepatice)

- sindrom de bilă groasă; anomalii de căi biliare: stenoză; atrezie; agenezie; dilatație chistică; tromboza venei suprahepatice - sd. Budd - Chiari; litiază biliară; obstrucții prin ascarizi; neoplasm - hepatic, de căi biliare, hipertrofia ganglionilor din hilul hepatic: tuberculoză, HODGKRIN, bride postoperatorii, chist de coledoc.

6.3.1. HEPATITA A

ETIOLOGIE

Virusul hepatitic A face parte din familia **PICORNAVIRIDAE**, a fost inițial clasificat ca enterovirus tip 72, iar în prezent se află în genul separat HEPARNAVIRUS.

Virusul este sferic, fără anvelopă, cu diametrul aproximativ de 27-28 nm şi simetrie icosahedrală, conține ARN, iar proteinele virusului sunt codificate ca: VP1, VP2, VP3 şi VP4. Există un singur serotip de VHA şi un singur antigen AgHA.

VHA cultivă pe celule epiteliale şi de fibroblaşti de primate, iar în culturile celulare **nu produce efecte citopatice.**

Este rezistent la temperaturi relativ înalte ca şi la inactivarea prin solvenți.

Inactivarea se poate produce prin autoclavare, clorinare, cu iod, permanganat de potasiu, formaldehidă şi prin iradiere cu ultraviolete.

EPIDEMIOLOGIE

Omul este considerat rezervorul cel mai important de virus, dar există şi un rezervor în natură la primate.

Incidența reală a bolii este mult **subestimată,** probabil de 5 ori numai în SUA, în zonele cu igienă deficitară toți adulții prezentând evidența serologică a trecerii prin infecție. Grupa de vârstă afectată diferă după nivelul sanitației, coborând sub vârsta de 10 ani în zonele cu expunere universală, în timp ce în țările dezvoltate urcă la 15-29 ani. În zona temperată au fost înregistrate epidemii la 5-10 ani, cu vârfuri toamna şi la începutul iernii.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavul, care este cel mai contagios înaintea debutului simptomelor.

Calea de transmitere cea mai importantă este calea **fecal-orală,** cu contact strâns, în special intrafamilial. Alimentele contaminate constituie vehiculul principal al infecției. Boala este extrem de contagioasă, cu evoluție epidemică prin apă contaminată, după inundații, în condiții sanitare deficitare, în colectivități închise, ca şi după călatoriile în zone endemice. Transfuzia de sânge este o modalitate foarte rară de transmitere a bolii.

La nivelul **mondial** sunt descrise **3 zone de endemicitate**:

I. zona de endemicitate înaltă, cu 30-100 cazuri clinice/100.000 locuitori/an, în țarile în curs de dezvoltare din Africa, Orientul Mijlociu, India;

II. zona de endemicitate intermediară, cu 20-30 cazuri clinice/100.000 locuitori/an în America Centrală şi de Sud, Europa de Sud, Asia de Sud-Est;

III. zona de endemicitate joasă, cu 0-15 cazuri clinice/100.000 locuitori/an în tările industrializate din America de Nord, Europa de Vest, Australia, Japonia.

PATOGENIE

Virusul se multiplică în oro-faringe, țesutul amigdalian şi intestinul subțire, de unde este transportat în **ficat**, **locul major al replicării virale.** Hepatocitele prezintă receptori specifici sau factori intracelulari de replicare. VHA este detectat în fecale cu 5 zile înaintea debutului hepatitei biochimice, până la 8 zile după debutul icterului. Viremia este de durată scurtă, în perioada incubației. VHA este eliberat din hepatocite în sinusoide şi canalicule biliare, de unde trece în intestin şi este excretat în fecale. AgHA a fost demonstrat prin imunofluorescență pe linii celulare duodenale.

VHA **nu are efect direct citopatic major**, iar **mecanismele imune** sunt considerate responsabile de necroza hepatocitelor prin celulele T induse viral (limfocite T-CD8 +) , celulele T-NK (natural Killer) producând liza celulelor infectate.

Sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea mecanismelor patogenice ale bolii.

Aspecte clinice caracteristice:

• Hepatita A este o boală autolimitată, cu mortalitate redusă, mai puțin severă şi cu durata mai scurtă decât hepatita B;

• Majoritatea bolnavilor evoluează **subclinic** , iar rata formelor anicterice/forme icterice este înaltă, în proporție de 12/1 la copii;

• **Formele clinice medii** prezintă în a treia săptămână de boală, ficatul revenit la dimensiuni normale, nivelul aminotransferazelor este normal, iar structura hepatică revine la normal în 8-12 săptămâni;

• Mortalitatea este joasă ~2/1000 cazuri icterice;

• **Forme clinice severe: (Tabel 6.1)**

- hepatita **fulminantă** este rară, mortalitatea fiind corelată cu vârsta peste 50 ani (0.14%);

- hepatita **colestatică** caracterizată clinic prin febră, icter prelungit 12-18 săptămâni, hiperbilirubinemie de 12-29 mg/dl, prurit marcat, cu colestază centrolobulară şi inflamație portală la PBH. Prognosticul este favorabil, beneficiază de corticoterapie cu durata scurtă;

• **recăderi** până la 90 zile după boala inițială, cu evoluție benignă;

• Manifestări cardiace tranzitorii: bradicardie, modificări ECG: prelungirea intervalului P-R, depresia undei T;

• Hepatita A **nu se cronicizează niciodată** şi nu există purtători sănătoşi de VHA.

Diagnostic de laborator

• nivelurile de ALT se situează sub 2000 IU/l, dar în formele icterice pot urca la 20.000 IU/l;

• F.A. prezintă nivel mediu, iar nivelurile înalte indică colestaza;

• niveluri înalte de IgM serice;

• limfocitoza uşoară şi ocazional mononucleare atipice;

• diagnosticul specific: detectarea **anti-VHA IgM**, **marker al infecției recente**, iar ridicarea titrului de 4 ori în 2 probe de sânge în dinamică, pune diagnosticul de hepatită acută A;

• teste specifice: RIA sau ELISA;

• anti-VHA IgM sunt pozitivi la debut şi persistă 3-6 luni;

• anti-VHA IgG pot fi detectați la debut, ating maximum dupa 6-12 luni, persistă toată viața şi asigură protecția față de reinfecție;

• detectarea virusului sau antigenului (AgHA) viral în scaun, începând cu 1-2 săptămâni înaintea dezvoltării simptomelor: RIA, teste imunoenzimatice şi electronomicroscopie imună;

• AgHA şi VHA sunt detectate în citoplasma celulelor hepatice prin imunofluorescență, colorația cu imunoperoxidază şi microscopie electronică;

PROFILAXIE

• boală cu declarare obligatorie şi izolare în spital, până la ameliorarea simptomelor;

• îmbunătățirea standardelor de **igienă** şi sanitație în special a **rețelelor** de apă;

• practici igienice, în special spălarea mâinilor la manipularea alimentelor;

• **imunizarea pasivă** cu imunoglobuline I.M. în doză de 0,02-0,06 ml/kg asigură prevenirea sau atenuarea bolii în funcție de momentul administrării, în raport cu contactul infectant, până la 4 săptămâni;

• **imunizarea activă** cu vaccin inactivat anti VHA asigură protecția pentru cel puțin 10 ani, în schema 0, 1, 6 sau 0, 1, 12 luni, administrat I.M. Se află în studiu vaccinul cu virus viu atenuat, ca şi un vaccin recombinant. În uz vaccinul **HAVRIX** obținut din particule virale totale, tulpina HM 175 la care s-a realizat eliminarea selectiva a infecțiozității, cu menținerea imunogenicității.

6.3.2. HEPATITA B

ETIOLOGIE

Structura genomului viral

VHB conține ADN şi face parte din HEPADNAVIRUS. Gena C codifică polipeptidul nucleocapsidei (core) şi asigură specificitatea AgHBc. O parte a acestei proteine asigură specificitatea AgHBe.

Secvența pre-C (precore) acționează ca un semnal şi este secretat AgHBe din celulă. Gena S (de suprafață sau anvelopă) care include 3 regiuni: pre-S1, pre-S2, şi S codifică AgHBs, respectiv 3 proteine (mică, medie şi mare). Gena P (polimeraza) codifică polipeptidul cu activitate de ADN polimerază (sau reverstranscriptază) şi de ribonuclează H, fiind şi primer proteinic pentru sinteza ADN.

Gena X codifică un polipeptid, care transactivează transcripția ordonată de VHB.

Structura virionului

Virionul HB are un diametru de aproximativ 42 nm, o anvelopă de aproximativ 7 nm, care conține proteine, glicoproteine şi lipide celulare. Nucleocapsida, închisă de anvelopă este un miez (core) central, sferic, dens electronic, cu diametrul de 28 nm. Proteinele AgHBs sunt eliberate ca particule filamentoase sau sferice. AgHBs posedă un determinat specific de grup **a** şi 2 perechi de determinanți de subtip: **d, y,** şi **w, r.**

Sunt desemnate 4 subtipuri majore de AgHBs: **adw, ayw, adr,** şi **ayr,** care sunt markeri virali utilizați în epidemiologie.

Secvența aminoacizilor regiunii **pre-S1** reprezintă un **receptor** pentru ataşarea de celule hepatice.

AgHBs apare în sânge ca o componentă a virionului sau ca particule incomplete virale. **AgHBe** este prezent în sânge sub formă solubilă. **AgHBc** şi particulele core nu se află sub formă liberă în sânge, ci numai în particule Dane. **Sângele este extrem de infecțios**, foarte puțini virioni fiind necesari pentru a produce infecția umană.

În momentul infecției celulei, ADN viral este convertit în ADN circular, care serveşte de matriță pentru transcripția virală. Aceasta include ARN lung şi m ARN, de la care sunt transcrise proteinele virale.

Sinteza ADN necesită prezența **reverstranscriptazei.** Prin imuno-fluorescență, AgHBc a fost găsit în nucleul hepatocitelor, iar AgHBs a fost detectat în citoplasmă şi pe suprafața celulelor.

Replicarea VHB are loc dominant în **ficat**, dar ADN al VHB se găseşte şi în **mononuclearele** sângelui periferic (monocite, celule B, CD_4, şi CD_{8+}, celule T şi leucocite polimorfonucleare), celule medulare şi pancreatice.

VHB este patogen pentru om şi primate.

PATOGENIE

Leziunile celulelor hepatice sunt consecința acțiunii **mecanismelor imune**.

Doza infectantă mare de virus produce hepatite severe, iar hepatita evoluează mai uşor la vârste mici. Cel mai important mecanism imunologic este răspunsul celulelor T citotoxice **(CTL)** direcționat pe AgHBc/AgHBe din hepatocite. Un al doilea mecanism efectul direct citopatic al expresiei AgHBc în hepatocitele infectate. Al treilea mecanism este expresia la nivel înalt a AgHBs şi secreția ineficientă, ducând la leziuni hepatice.

Coinfecția cu VHD duce la hepatite fulminante, mult mai frecvent.

EPIDEMIOLOGIE

Grupurile de risc pentru infecția cu VHB sunt:

• cei care utilizează droguri percutante
• pacienții care primesc transfuzii de sânge sau produse din sânge
• hemodializați
• personalul de laborator care lucrează cu probe din sânge
• homosexualii
• cei care au contacte sexuale multiple cu persoane diferite

Sursa de infecție este reprezentată de persoanele infectate cu VHB: cu hepatită virală acută, cronică sau purtător de AgHBs.

Căile de transmitere

VHB infecțios se află în **sânge**, **salivă** şi **spermă** şi este o boală cu transmitere **parenterală**. Căile de transmitere includ transferul percutan şi contactul cu mucoasele a sângelui infectant. Infecția cu VHB este transmisă prin contact sexual. Infecția a fost inclusă în bolile cu transmitere **sexuală. Inocularea percutană** directă se produce prin ace şi instrumente contaminate.

Personalul medico-sanitar prezinta un risc crescut prin expunere la pacienții infectați, în special cei din unitățile de hemodializă, chirurgi şi stomatologi. Transmiterea **verticală** se produce de la mamă la sugar, prin infecție perinatală sau în primele luni de viață.

Viremia persistentă favorizează transmiterea prin **înțepături de insecte hematofage**: țânțari.

Sângele este mult mai infectant dacă conține concentrații semnificative de particule Dane si/sau AgHBe, ceea ce creşte frecvența transmisiei infecției de la mame cu hepatită B în trimestrul III de sarcină sau în primele 2 luni postpartum.

Infecția cu VHB este răspândită pe tot globul, portajul de AgHBs variind după zonele geografice de la 0.5-1% (SUA, Europa de Vest), 3-5% (Europa Centrală şi de Est), la 10-20% (Asia de Sud Est).

Se estimează pe glob peste **300 milioane de purtători cronici de AgHBs**.

Studiul prevalenței portajului cronic de AgHBs **pe glob** a dus la împărțirea în **3 zone de endemicitate**:

1. zona de endemicitate slabă, sub 2% purtători de AgHBs, iar prevalența anti-HBs sub 10% - Europa de Vest, America de Nord, Australia

2. zona de endemicitate medie, purtători de AgHBs 2-7 %, anti-HBs 20-60% America Centrală şi de Sud, Europa de Est şi Sud, Africa de Nord, Orientul Mijlociu, India.

3. zona de endemicitate înaltă, cu portaj AgHBs 7-15%, anti- HBs 70-95% - Africa Subtropicală şi de Sud, China, Asia de Sud-Est.

Aspecte clinice caracteristice:

• hepatita **acută** cu VHB este **mai severă** decât hepatita cu VHA, cu debut mai insidios, evoluția mai prelungită şi cu grad mare de cronicizare;

• în perioada **preicterică** apare un sindrom asemănător **bolii serului** cu febră, rash şi poliartrită;

• **la copii** apare **boala Gianotti** - acrodermatita papuloasă;

• formele medii evoluează în 2 săptămâni la copii şi 4-6 săptămâni la adulți, în peste 90% dintre cazuri;

• formele medii apar la sugari şi copii mici, cu capacitate de regenerare crescută;

• hepatita B poate fi acompaniată sau urmată de depresie severă; sindroame neurologice: meningită, sindrom GUILLAIN-BARRE, mielită sau encefalită; sindroame hematologice: agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică; anomalii ECG şi aritmii;

• **hepatite fulminate** la 0.5-1% dintre cazuri acompaniate de insuficiența hepatică **(Tabel 6.1)**, cu encefalopatie - evoluează cu mortalitate înaltă, care se produce înaintea apariției icterului, 50% în 10 zile, 75% în 3 săptămâni. Necroza hepatică extensivă este asociată cu reducerea rapidă a matității hepatice, prăbuşirea valorilor aminotransferazelor serice şi a AgHBs, prelungirea TP. Apar oligurie, azotemie, edeme şi ascită. Coinfecția cu VHD aduce un risc special crescut.

• hepatita acută **prelungită** - 3-4 luni până la 12 luni, mai ales bătrâni;

• **recăderi** de hepatită frecvente, cu evoluție ondulantă;

• **infecția cu VHB persistentă: (Tabel 6.3);**

TABEL 6.3 Consecinţle infeției virale hepatice (E. L. KRA WITT 1995)					
HEPATITA					
Agent viral	Acută	Fulminantă	Cronică	Ciroză	Carcinom hepatocelular
A	+	+	0	0	0
B	+	+	5-10% adulți 20-50% sugari şi copii	+	+
C	+	?	~ 50%	+	+
Delta	+	+	coinfecție <50% suprainfecție ~ 50%	+	+
E	+	+	0	0	0
G	+	?	+	+	+

• frevent asimptomatică - **purtători de AgHBs** (5-10%) (peste 300 milioane pe glob);

• **hepatita cronică persistenă** - cu creşteri persistente sau recurente ale aminotransferazelor şi hepatosplenomegalie;

• **hepatită cronică activă** - icter episodic, creşteri ale amino-transferazelor, progresie la ciroză - <10% dintre pacienți;

• **ciroza** - 1%;

• **carcinom hepatocelular.**

DIAGNOSTIC

Markeri virali ai VHB

AgHBs este primul marker viral care apare în sânge după infecția cu VHB, cu 3-6 săptămâni înaintea simptomatologiei şi poate persista 20 săptămâni în infecțiile autolimitate. **AgHBe** apare aproape simultan cu AgHBs şi dispare înaintea AgHBs, persistența sa semnificând infecție cronică. Urmează apariția **antiHBe**, care pot persista 2 ani.

Virionii care conțin ADN şi ADN polimeraza apar în sânge, după AgHBs şi dispar la debutul bolii . **Anti-HBc** apar la 3-5 săptămâni după AgHBs şi cresc în perioada pozitivității AgHBs. **Anti-HBc IgM** este markerul hepatitei acute.

Anti-HBs apar după dispariția AgHBs, după un interval care se poate prelungi mai multe luni şi asigură protecția contra reinfecției.

Semnificația markerilor serologici (Tabel 6.4)

TABEL 6.4 Markerii serologici ai VHB în diferite stadii ale infecţiei şi în convalescenţă (W. S. Robinson, 1995)						
Stadiul infecţiei	AgHBs	Anti-HBS	Anti HBc IgG	Anti HBc IgM	AgHBe	Anti-HBe
Perioada tardivă a incubaţiei hepatitei B	+	-	-	-	+ sau -	-
Hepatita acută B	+	-	+	+	+	-
Hepatita acuta B AgHBs negativă	-	-	+	-	-	-
Purtător sănătos de Ag Hbs	+	-	+ + +	+ sau -	-	+
Hepatita cronică B	+	-	+ + +	+ sau -	+	-
Infecţia VHB în trecutul apropiat	-	+ +	+ +	+ sau -	-	+
Infecţia cu VHB în trecutul îndepărtat	-	+ sau -	+ sau -	-	-	-
Vaccinarea anti-VHB recentă	-	+ +	-	-	-	-

- **AgHBs**

- infecţie activă cu VHB (+);

- hepatită acută cu VHB (+);

- hepatită acută cu alt virus suprapusă (+);

- exacerbare a hepatitei cronice active cu VHB (+);

- negativ şi cu anti-HBc IgM (+) = hepatită acută cu VHB;

- negativ şi cu anti-HBs (+) = în convalescenţă;

- pozitiv şi cu anti-HBc IgM (-) dar anti-HBc (IgG) în titru înalt = infecţie persistentă cu VHB;

- negativ şi cu anti-HBs (+), ca şi anti-HBc (+), dar cu anti-HBc IgM negativ = infecţie cu VHB în trecut şi imunitate;

- negativ şi cu anti HBc negativ, dar cu anti-HBs pozitiv = infecţie cu VHB în trecutul îndepărtat sau vaccinare;

- pozitiv - 6 luni infecţie persistenţă, purtător;

- urmărirea pacienţilor în dinamică, cu probe diferite, la intervale de timp;

- particula Dane - detectare prin activitatea ADN polimerazei sau a conţinutului ADN prin hibridizarea acidului nucleic şi cu AgHBe (+), asociat cu AgHBs (+) = stadiul recent al infecţiei;

- markeri de infecţiozitate crescută şi de replicare virală activă;

- **ADN-VHB** - reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) = test de mare sensibilitate; hibridizare ADN;

- **anti-HBe** - semn serologic favorabil de încetare a replicării virale;

- **anti-HBs** - cresc în convalescență, nu pot fi detectați pentru o perioadă în convalescență; sunt asociați cu starea de imunitate;

PROFILAXIE

I. Măsuri de control:

• **educația** indivizilor AgHBs(+) şi a contacților lor, ca şi a grupurilor cu risc înalt asupra surselor VHB, căilor de transmitere şi a metodelor de prevenire a transmiterii;

• **dezinfecția** şi **sterilizarea** materialului contaminat - fierberea la 100°C pentru 10 minute, autoclavarea la 121°C pentru 15 minute, căldura uscată la 160°C pentru 2 h, ca şi utilizarea soluțiilor de hipoclorit de sodiu, formaldehidă apoasă, etilen oxid.

II. Pacienții internați cu AgHBs(+) constituie un pericol real de infecție pentru personalul medico-sanitar, sângele şi secrețiile bolnavilor sunt considerate infectante, ca şi instrumentarul şi vor fi decontaminate. Mănuşile de protecție sunt obligatorii, ca şi măştile, ochelarii şi costumele de protecție pentru manevrele sângerânde.

III. Eliminarea produselor de sânge infectante:

• testarea donatorilor de sânge pentru Ag HBs, anti-HBc şi anti-VHC;

• folosirea exclusivă a sângelui de la donatorii voluntari;

• ambele măsuri au dus la reducerea riscului infecției cu 80% sau mai mult;

IV. **Imunizare pasivă** cu imunoglobuline HB (IGHB) la indivizii cu eşec al vaccinării sau cu agammaglobulinemie cât mai rapid după expunere. Doza de 0.06 ml/kg I.M.

V. Imunizare activă:

• **vaccin recombinant,** care conține particule purificate de AgHBs exprimat în celule de sacharomyces cerevisiae (Recombivax HB, Engerix -B);

• peste 90% seroconversie după a III-a doză;

• 3 doze recomandate la 0.1 şi 6 luni I.M.;

• la pacienții cu deficit imunitar 4 doze recomandate la 0, 1, 2 şi 6 luni I.M.;

• vaccinarea universală a copiilor: vaccinarea nou născuților este strategia actuală ;

• problema potențială - apariția **mutantelor VHB** care "scapă" vaccinării (regiunea genei virale S, care codifică epitopul **a** al AgHBs);

• pentru personalul medico-sanitar, după vaccinare se face testarea pentru anti-HBs = controlul seroconversiei. Cei care nu prezintă seroconversie, la o eventuală expunere vor primi IGHB.

• mai mult de 50% răspund la a doua vaccinare completă;

• după expunere la VHB se utilizează IGHB şi în decurs de 7 zile vaccin anti VHB;

• nou născuții din mame AgHBs(+) şi AgHBe(+), care în peste 90% dintre cazuri devin purtători - vaccinare rapida după naştere cu 0.5 ml vaccin I.M. şi 0.5 ml IGHB I.M. A doua doză de vaccin la o lună şi a treia la 6 luni.

6.3.3. HEPATITA C

ETIOLOGIE

VHC face parte din familia **FLAVIVIRIDAE** genul separat **HEPACAVIRUS**, conține ARN, este sferic, cu un diametru de 35-50 nm şi posedă anvelopă lipidică. Pe baza secvenţelor genomice au fost identificate 6 genotipuri. Replicarea virală limitată a fost obținută din linii de cultură ale celulelor T umane.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa anticorpilor la VHC depăşeşte 60-70% la grupurile cu risc înalt: hemofilici cu transfuzii multiple şi toxicomani I.V

VHC este responsabil pentru 70-95 % dintre hepatitele **post-transfuzionale.**

La 40-50% dintre hepatitele acute cu VHC, căile de transmitere rămân obscure. Boala poate fi transmisă prin contact sexual şi vertical de la mamă la sugar, în timpul naşterii sau la scurt timp după naştere, cu risc crescut de la mame infectate cu VIH, (HIV) eventual cu transmitere intrauterina.

PATOGENIE

Infecția cu VHC tinde să devină persistentă la majoritatea indivizilor infectați, reflectând **inabilitatea sistemului imun** de a produce un răspuns antiviral efectiv. Se estimează că 50-70-90% dintre indivizi nu se pot debarasa de virus, în faza acută a bolii. Imunitatea dezvoltată după boală este **incompletă,** deoarece se produc **reinfecții**.

ASPECTE CLINICE CARACTERISTICE

• **Infecția primară cu VHC** nu este bine cunoscută, iar în afară de transmiterea parenterală, alte căi de infecție rămân **oculte**.

Viremia apare maximală la debutul hepatitei, anticorpii apar după 6-12 săptămâni, chiar dacă sunt detectați cu ELISA de generația a II-a. Anticorpii sunt direcționați împotriva proteinei C (core) şi mai multe proteine nonstructurale. Viremia persistă la nivel redus. ARN viral este demonstrat în ficat prin tehnici PCR.

• Infecția persistentă cu VHC

Leziunile hepatice sunt **mediate imunologic**, asemănător hepatitei cronice B, prin activarea celulelor T citotoxice specifice viral. Hepatocarcinomul apare pe fond de hepatita cronică şi ciroză.

• Hepatita acută C

Incubația este de aproximativ 6 săptămâni după transfuzie. Debutul este gradat cu semne clinice mai uşoare ca în hepatita A şi B, cu creşteri mai reduse de ALT, 75% dintre bolnavii fiind anicterici, iar 50% pot fi inaparenți clinic. VHC este responsabil de 65-90% dintre cazurile de hepatită acută virală sporadică.

• Hepatita fulminantă

Eventualitate rară, la care se presupune eventuala asociere cu virusul hepatitic F.

• hepatita cronică C

Infecție cu **recăderi** multiple, cu evoluție **ondulantă** şi fluctuații periodice ale ALT. Nivelul normal al ALT poate coexista cu leziuni hepatice severe. Valorile maxime ALT sunt x 10-20 valoarea normală.

Pot apărea **manifestari extrahepatice:** crioglobulinemie, vasculită şi glomerulonefrită membrano-proliferativă, ca şi tiroidita Hashimoto, disfuncția glandelor lacrimale, xerostomie şi

sialadenită limfocitară. Majoritatea infecțiilor cu VHC sunt depistate ca hepatite cronice. Progresiunea la hepatită cronică se produce în 50-70% dintre cazuri, iar 20-25% dezvoltă ciroză, fiind o indicație frecventă pentru transplant la adulți.

Diagnostic serologic

Detectarea anticorpilor se face prin teste ELISA de prima şi a doua generație, anti-VHC fiind depistați în proporție de 80-90% cu primele metode şi 98% cu celelalte.

Diagnosticul este mai precoce cu testele de generația a doua. Răspunsul IgM la C ar fi util pentru diagnosticul de hepatită acută. "Testele de confirmare" includ RIBA = test recombinant imunoblot, de generația a doua.

Detecția ARN viral

Detectarea ARN viral circulant cu RT-PCR (reverstranscripția/PCR), foarte laborioasă şi costisitoare, atestă viremia. Detecția antigenelor virale şi a acizilor nucleici este posibilă pe biopsii hepatice.

PROFILAXIE

Nu există un vaccin anti-VHC, greu de preparat din cauza **variației antigenice mari** între diverse tulpini.

Administrarea **imunoglobulinelor** asigură un oarecare nivel de protecție împotriva expunerii parenterale la VHC,în doză de 0.06 ml/kg I.M**.**

Supravegherea atentă a **donărilor de sânge ş**i precauțiile universale pentru **transmiterea parenterală** sunt singurele măsuri concrete de reducere a incidenței infecției cu VHC.

6.3.4. HEPATITA D

ETIOLOGIE

VHD (agentul delta) este un virus ARN, **citopatic,** care necesită VHB pentru producerea proteinei de suprafață şi care este dependent de VHB pentru ataşarea la membrană şi intrarea în celule. Utilizează AgHBs pentru structura sa proteică, iar infecțiile survin numai la pacienții cu AgHBs în ser, având infecție VHB acută sau cronică. Miezul ARN este închis în **anvelopa care conține AgHBs**. **AgHD** este conținut într-o proteina de 68.000 daltoni, codificată de genomul VHD, cu trăsături de **VIROID**. Este un **virus defectiv**, replicarea sa necesitând **coinfecția cu VHB**. Dimensiuni 38-41 nm. Nu este clasificat.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența infecției este atestată de prezența anti-delta în populația din sudul Italiei şi nordul Africii. Epidemii s-au semnalat în America de Sud, în bazinul Amazonului. În SUA prevalența este înaltă la cei care utilizează **droguri I.V**. şi la **purtătorii de AgHBs politransfuzați**. Se remarcă incidenta crescută a hepatitelor acute şi cronice, comparativ cu purtătorii asimptomatici.

Infecția simultană VHB + VHD duce la hepatite severe şi fulminante, în proporție mult mai mare decât infecția cu VHB singur.

Căile de transmitere sunt : expunerea **parenterală** şi transmiterea **sexuală**.

În **zonele hiperendemice** se citează hepatita cronică activă la 32% dintre purtătorii de AgHBs care au fost antigen delta pozitivi şi ciroza la 52%.

PATOGENIE

Multiplicarea virală are loc numai în ficat. Leziunile hepatice apar în urma **efectului direct citopatic** al VHD. Procesele imunologice au o importanță secundară.

Aspecte clinice caracteristice:

Infecția VHD asociată cu VHB apare sub **2 forme:**

(1) coinfecție - hepatită acută B + D simultane

(2) suprainfecție - mai frecventă - hepatita acută D suprapusă pe hepatita cronică B (purtător cronic de AgHBs)

EVOLUȚIE

• < 5% dintre coinfecții evoluează spre hepatita cronică

• 70% dintre suprainfecții se cronicizează

DIAGNOSTIC SEROLOGIC

- AgHD - detectare în ser precoce;

- anti-VHD - apariția poate fi întârziată de durată scurtă şi în titru redus (IgM şi TOTAL);

- anti-VHD > 1/100 în hepatita cronică;

- antigen HD;

- în ficat (tehnici imunihistochimice) + anti VHD IgM persistenți în ser, imunoblotare în ser şi în ficat;

- teste pentru ARN - VHD în ser şi ficat - tehnologie de hibridizare moleculară cu sonde din cADN clonat sau ARN = replicare virala activă (tranzitoriu în faza acută şi prelungit în hepatita cronică);

- ARN - VHD - detectare mai sensibilă cu PCR, decât hibridizarea moleculară.

Hepatita D este o boală **mai severă,** cu o **mortalitate de 2-20%**. Dintre bolnavii cu hepatita cronică, 60-70% dezvoltă ciroză, cu mers letal, în 2-10-15 ani. Epidemii severe prelungite au fost semnalate la instituționalizați.

Profilaxia infecției cu VHB asigură protecția şi pentru VHD.

6.3.5. HEPATITA E

ETIOLOGIE

Virus fără anvelopă, cu ARN sferic, cu diametrul de 30 nm, clasificat **CALICIVIRUS,** cu replicare limitată în culturi de hepatocite.

EPIDEMIOLOGIE

VHE este eliminat în fecale de către persoanele infectate şi se răspândeşte pe **cale fecal-orală**. Epidemiile au apărut în urma consumului apei contaminate.

Primele cazuri au fost descrise în **India**, ulterior fiind descrise în Asia , Africa, China, Hong Kong , Mexic Italia şi Spania. Infecție asemănătoare epidemiologic cu **hepatita A.**

TABLOU CLINIC

Particulele virale sunt prezente în fecale si bilă în ultima parte a incubației şi persistă 1 săptămână după debut. **Tabloul clinic** este asemănător **hepatitei A**. **Mecanismele imune sunt**

implicate în patogenia bolii. Progresia la hepatita fulminantă apare la 1-2% dintre pacienți; nu se cronicizează, boala este acută - limitantă. Probabil exista multe cazuri asimptomatice.

Hepatita fulminantă asociată cu coagulare intravasculară diseminată este comună la **femeile gravide,** mai ales în trimestrul III. Rata fatalității urcă la **20%** dintre cazuri şi ar putea reprezenta o manifestare severă a unui fenomen Schwartzman-like. Apar anticorpi IgM în faza acută, IgG în convalescență ca şi anticorpi IgA.

Diagnosticul serologic de hepatită acută este susținut de detecția **anti-VHE IgM sau IgG**, eventual cu reacții de imunoblotare.

Electronomicroscopia imună (EMI) permite detecția anticorpilor, ca şi demonstrarea particulelor virale tipice în fecale. O alternativă este utilizarea PCR, care detectează cADN reverstranscris din ARN viral prezent în fecale.

PROFILAXIE

Mai multe **vaccinuri recombinante** sunt în cercetare. **Imunoglobulinele** ar putea avea un rol protector dacă conțin anti-VHE. Precauțiile se referă la posibilitatea transmiterii fecal-orale, în zonele endemice.

6.3.6. HEPATITA G

Virusul hepatitic G **(VHG)** face parte din familia **FLAVIVIRIDAE**.

VHD a fost identificat la 14% dintre hepatitele NANBNCNDNE, la 18% dintre politransfuzați şi la 33% dintre drogații I.V. **Virusologic şi epidemiologic** este asemănător cu **VHC**. Este un virus ARN, al carui genom codifică 2.900 aminoacizi, inclusiv o helicază, 2 protează şi o ARN - polimerază, ARN - dependentă. Au fost identificate: VGB -A, VGB-B, VGB-C.

Transmiterea VHG se poate produce prin transfuzie şi pe alte căi **parenterale**, inclusiv utilizarea drogurilor I.V.

Infecția cu VHG este urmată de **hepatita acută**, cu creşteri ale aminotransferazelor, dar 50% dintre pacienți au niveluri normale. Viremia poate fi de durată lungă. Hepatita acută evoluează mai uşor decât cea cu VHC, ca şi cu o proporție mai redusă de cronicizare. Prin inoculare parenterală se produc **coinfecții** cu **VHC** (6-18%) şi/sau cu **VHB** (10%) la grupurile de risc atingând 21-50% dintre cazuri.

Infecția persistentă cu VHG produce hepatită cronică, iar rolul acestui virus în producerea hepatitei fulminante este în studiu.

Determinarea cantitativă a **ARN-VHG** se poate efectua cu RT/PCR. VHG a fost descoperit la 14% dintre cazurile cu cancer hepatic, având rol favorizant asemănător cu VHB şi VHC.

PROFILAXIE

Controlul donatorilor de sânge pentru VHB şi VHC duce la eliminarea celor infectați cu VHD şi VHG (fenomenul markerilor surogat).

SERODIAGNOSTICUL HEPATITEI ACUTE VIRALE

- suspecții de hepatită acută virală se testează cu:

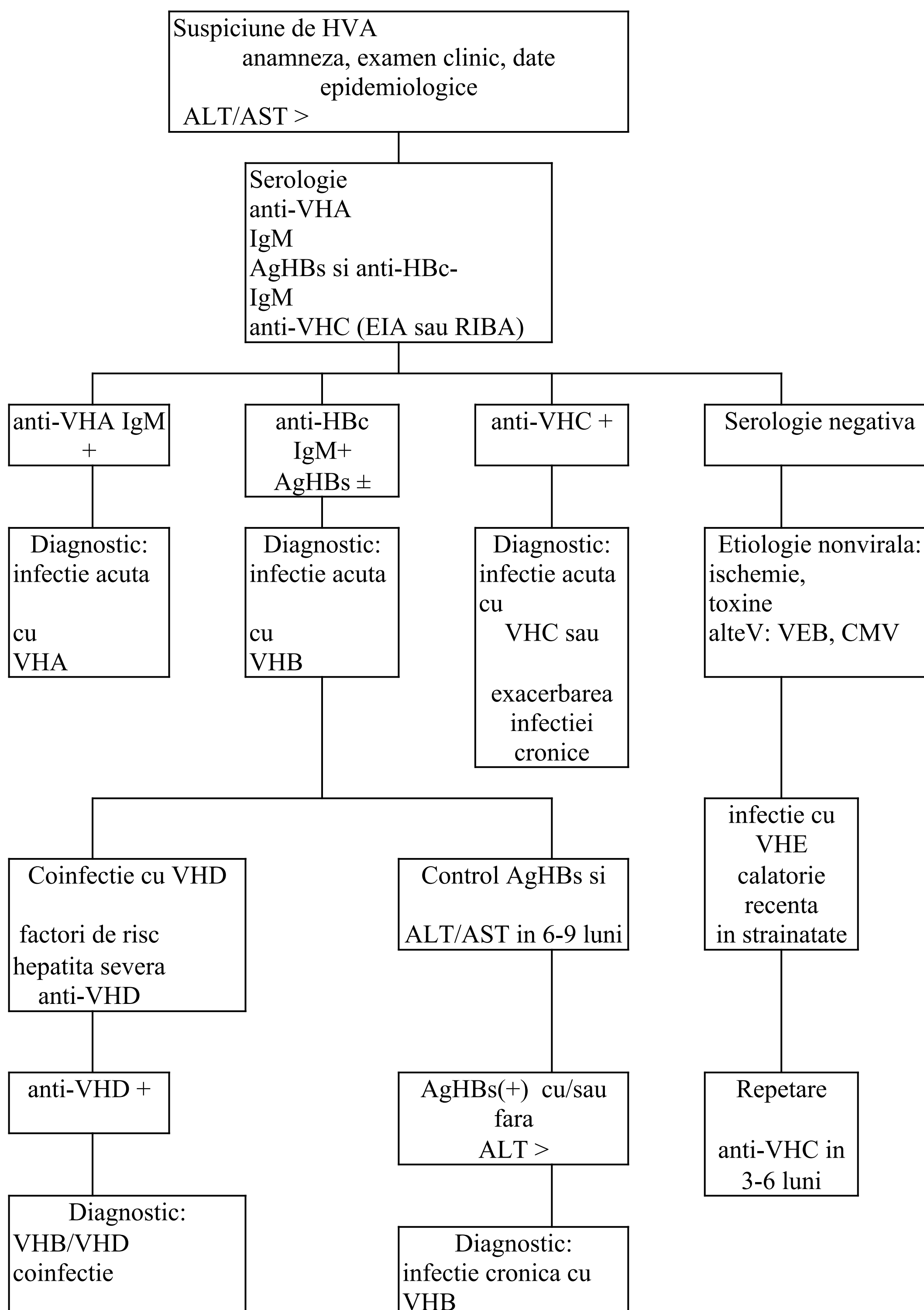
• anti-VHA IgM - hepatita acută A

• AgHBs - hepatită B; acută şi cronică

• anti-HBc IgM - hepatită acută B

• anti-VHC - hepatită acută, cronică
• anti-VHD - hepatită acută (titru jos), cronică (> 1/100)
• anti-VHC: IgM - hepatita acută
• teste de generația a II-a - perioada de fereastră 8-12 săptămâni
• PCR - detecția VHC **(Fig. 6.1)**

FIG. 6.1 Serodiagnosticul specific al hepatitei acure virale în corelație cu datele clinice şi epidemiologice (H. H. HSU, S. M. FEINSTONE, J.H. HOOFNAGLE, 1995)



TRATAMENT

- nu există tratament antiviral eficace

- măsuri suportive, ameliorarea simptomelor şi decelarea formelor clinice potenţial severe (TP/CP)

- spitalizarea pentru pacientii cu deshidratare prin aport redus oral, TP prelungit, bilirubinemie > 15-20mg/dl, cu semne clinice de "alarmă"

- repaus la pat pe perioada simptomatică şi la recăderi

- dieta nutritivă, respectând toleranţa gastrică, săracă în grăsimi şi bogată în hidrocarbonate

- vitamine din grupul B la cei cu carenţe

- medicamente - **vor fi evitate sedativele**, se dau simptomatice pentru greţuri şi dureri; va fi evitată clorpromazina

Dintre analgezice este preferabilă acetaminofena, în loc de aspirină.

La TP prelungit se administrează vitamina K (1-5 mg IM). **Corticoterapia** amplifică replicarea VHB cu creşteri ale titrului AgHBs, AgHBe şi ale particulei Dane sau reapariţia lor la purtătorii sănătoşi.

Corticosteroizii predispun la prelungirea bolii, recăderi multiple şi cronicizarea hepatitei. Persistă **2 recomandări**: hepatita colestatică şi insuficienţa hepatică fulminantă.

Interferonul -α recombinant se utilizează în hepatitele cronice B şi C, cu încercări recente în hepatitele acute fulminante. Utilizarea interferonului - β în hepatitele acute cu VHC previne cronicizarea.

Hepatita virală fulminantă

- repaus la pat, internare în secţia de terapie intensivă;
- dieta cu proteine reduse la 20-30g/zi;
- clisme;
- neomicină oral 1-1.5 g la fiecare 6 h sau lactuloză 30-60 cc în sorbitol la fiecare 2-6h;
- sunt contraindicate sedativele;
- PEVC, o linie venoasă centrală, tub nasogastric, cateter urinar;
- defectele de coagulare se corectează cu **plasma proaspătă congelată;**
- sângerările digestive - cimetidina (300-500 mg I.V. la fiecare 6 h) sau terapie viguroasă antiacidă;
- balanţa hidroelectrolitică şi acido-bazică - menţinere cu PEV; (ionograma şi EAB)
- transplantul hepatic de urgenţă; 1-2 ani supravieţuire la 60-90% dintre pacienţi.

7. INFECŢII ALE SISTEMULUI NERVOS

7.1. INFECŢII CU ENTEROVIRUSURI

Conf.dr. Madelena I. Drăgan

ETIOLOGIE

Enterovirusurile (E.V.) fac parte din familia PICORNAVIRIDAE (pico = foarte mic, RNA = tipul de acid nucleic), conțin ARN, sunt icosahedrale, de aproximativ 30 nm diametru şi nu au anvelopă. Clasificarea enterovirusurilor în mai multe subgrupe se bazează pe diferențe de patogenitate şi gadze, iar divizarea în serotipuri se face prin seroneutralizare:

• **Virusurile poliomielitice** - (V.P.) cu serotipurile 1-3 (tipul 1- Brunhilde; tipul 2 - Lansing; tipul 3 - Leon) cultivă în culturi celulare de primate.

Tipul 2 Lansing a fost adaptat la rozătoare. Provoacă leziuni histopatologice caracteristice prin inoculare directă în SNC la primate.

• **Virusurile coxsackie** sunt divizate în 2 grupuri:

• coxsackie grup A - produc la şoricelul inoculat miozita generalizată, cu paralizie flască şi cuprind serotipurile 1-24 (în prezent 23 serotipuri);

• coxsackie grup B - produc miozita focală, cu infecție generalizată în miocard, pancreas, SNC cu paralizie spastică şi cuprind serotipurile 1-6;

• **virusurile ECHO** produc efecte citopatice în culturi celulare de primate şi cuprind 31 serotipuri recunoscute.

Inițial au fost 34 serotipuri, în urma studiilor virusologice s-au restrâns la 31.

Enterovirusuri nou descoperite au fost numerotate 68-72, cu excluderea virusului hepatitic A (enterovirus 72).

Susceptibilitatea gazdelor ține de prezența **receptorilor de membrană specifici**, iar în cazul virusului poliomielitic ar fi codificat pe **cromosomul uman 19**.

PATOGENIE

Patogenia este similară pentru EV, **după modelul poliomielitei** foarte bine studiat la primate şi în infecția umană, cu diferențe ale organelor țintă atacate după viremie.

1) Stadiul intestinal. Infecția se produce prin ingestia de materiale contaminate cu fecale, EV replicându-se în **faringe** şi **intestinul subțire** distal (celule mucoase M), iar la 1-3 zile replicarea este detectabilă în țesutul limfatic ileal. Durata maximă a excreției virale din faringe este de 3-4 săptămâni, iar din fecale este 5-6 sau mai multe săptămâni.

2) Stadiul de viremie.

EV trec în ganglionii limfatici regionali, cervicali şi mezenterici şi produc o "viremie minoră" tranzitorie. Diseminarea hematogenă în SRE (țesut reticulo-endotelial) cuprinde ficatul, splina, măduva spinării şi ganglionii limfatici profunzi.

În infecțiile subclinice care sunt majoritare, replicarea virală se opreşte sau este stopată de mecanismele de apărare ale gazdei.

La o minoritate de cazuri, replicarea continuă în SRE şi produce: **"viremia majoră"**, coincidentă cu "boala minoră" din poliomielită (nu apare la tulpinile vaccinului Sabin cu excepția tipului 2).

3) Stadiul de invazie SNC

Diseminarea în organele țintă cuprinde meningele, cordul şi pielea, unde apar leziuni inflamatorii şi necrotice în funcție de titrul infecțios viral. V.P. produce necroza neuronilor în

substanța cenuşie din creier şi măduva spinării. V.P. trece din muşchi în SNC via fibrele nervoase, mai mult decât direct din torentul sanguin.

Imunitatea la EV este specifică de tip, iar anticorpii operează atât în tubul digestiv prevenind implantarea virală, cât şi în sânge prevenind diseminarea la organele țintă. Imunoglobulinele administrate înaintea expunerii la EV previn boala, dar nu modifică evoluția infecției paralitice. Anticorpii IgA apar în secrețiile nazale la 2-4 săptămâni după administrarea vaccinului oral cu virus poliomielitic viu atenuat (VPO), persistă cel puțin 15 ani şi stopează replicarea virală în orofaringe şi intestin.

Anticorpii materni dobândiți pasiv transplacentar sau prin lapte previn infecția EV sau determină evoluția ei subclinică.

Anticorpii IgM şi IgG apar la 1-3 zile dupa infecție, IgM cu nivel maxim în prima lună şi dispar la 2-3 luni după imunizare, iar IgG sunt de subtipul IgG_1 şi IgG_3. IgA în ser au titru jos, 2-6 săptămâni şi pot lipsi. IgG neutralizanți persistă în ser pentru toată viața. Funcția macrofagelor este critică în răspunsul imun.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența EV în zona temerată se înregistrează vara şi toamna (în emisfera nordică din iunie până în octombrie), în rest evoluția este endemică de-a lungul unui an.

OMS raportează la copiii sub 15 ani vârstă 3/4 dintre infecțiile cu EV.

Infecțiile cu EV nonpoliomielice au incidența maximă la sugari, apărând la 12% dintre nou-născuți. Nivelul socio-economic, în condiții de aglomerație şi condiții igienice deficitare favorizează răspândirea infecției, cu mai multe EV asociate (2-4).

Căile de transmitere

Calea fecal-orală predomină în transmiterea infecției cu EV, dar nu exclude şi transmiterea aerogenă. Excepție face virusul coxsackie A 21, care produce infecții respiratorii superioare, fiind răspândite prin secreții respiratorii şi EV 70, agentul conjunctivitei acute hemoragice, care este răspândit prin mâini şi instrumente oftalmologice contaminate cu secreții conjunctivale. Contactul intrafamilial strâns este important în diseminarea infecției, iar reinfecțiile nu sunt urmate de boală.

Incidența infecției şi bolii

Majoritatea infecțiilor produse de VP sălbatic sunt complet asimptomatice (95%) şi cel puțin 50-80% dintre celelalte EV.

Infecțiile simptomatice produc în mod obişnuit o **boală febrilă nediferențiată,** frecvent asociată cu simptome de infecție respiratorie superioară.

Meningita aseptică apare majoritar la sugarii mici, pe când **pleurodinia** şi **miopericardita** apar predominant la adolescenți şi adulti tineri.

Sexul masculin este afectat de 2 ori mai frecvent, la copii până la pubertate, dupa care raportul se inversează. Graviditatea creşte severitatea infecției EV, poliomielita paralitică având incidența x2 sau x3 mai mare, ca şi efortul fizic intens.

Diagnostic de laborator

• izolarea EV în culturi de celule;

• teste serologice, mai fidele cu tehnici moleculare de diagnostic;

• confirmarea diagnosticului etiologic prin izolarea EV din LCR, lichid pericardic, țesuturi sau sânge;

• izolarea EV din secrețiile faringiene şi din scaun = rezultat în 2-5 zile din linii de culturi celulare: rinichi de maimuță şi fibroblaşti embrionari umani. Virusurile Coxsackie A sunt izolate prin inocularea şoricelului nou-născut;

• identificarea EV se face cu antiseruri specifice;

• detectarea antigenelor prin contraimunelectroforeză (CIE), teste imunoenzimatice şi metode de hibridizare a acizilor nucleici;

• metodele PCR sunt sensibile şi specifice pentru detectarea şi identificarea EV în specimenele clinice;

• testul de microneutralizare specific de serotip pentru VP;

• IgM - pentru EV 70.

TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

- La imunocompromişi cu infecție EV persistentă s-au administrat cu succes **imunoglobuline**;
- Imunoglobulinele administrate preexpunere reduc riscul poliomielitei paralitice;
- **Vaccinarea** antipoliomielitică sistematică în masă va duce la eradicarea poliomielitei în anul 2000;
- **Măsurile igienice simple**, ca spălatul mâinilor şi dezinfecția ca şi autoclavarea obiectelor contaminate cu fecale şi secreții de la pacienții infectați cu EV sunt obligatori în spitale, ca şi în prevenirea epidemiilor;
- Gravidele, mai ales aproape de termen vor evita contactul cu pacienții suspecți de infecție EV.

7.1.1. POLIOMIELITA

DEFINIȚIE

Poliomielita este o infecție sistemică produsă de virusurile poliomielitice, cu diferite grade de severitate, care afectează predominant SNC şi uneori este complicată cu paralizie. Denumirea bolii derivă din afectarea coarnelor anterioare ale măduvii spinării, leziunile implicând neuronii substanței cenuşii (polios = cenuşiu; myelos = măduva spinării).

ETIOLOGIE

Virusurile poliomielitice (VP) sunt membre ale genului ENTEROVIRUS, familia PICORNAVIRIDAE, cu 3 serotipuri diferențiate prin teste de neutralizare: 1, 2, 3, infecția este urmată de imunitate specifică de tip, pe viață.

Înaintea erei vaccinării majoritatea bolii paralitice era produsă de VP tip 1.

Omul este unica gazdă naturală şi rezervor de VP.

PATOGENIE

Modelul patogenic al VP a fost descris la infecțiile cu EV.

Anatomie Patologică

VP afectează în principal neuronii motori şi vegetativi.

Distrugerea neuronilor este asociată cu **infiltrat inflamator** cu polimorfonucleare, limfocite şi macrofage, cu o distribuţie absolut caracteristică în substanţa cenuşie **a coarnelor anterioare** ale măduvei spinării, ca şi în nucleii motori din punte şi bulb.

Semnele clinice depind de severitatea leziunilor. VP atinge un maximum cantitativ în primele zile după debutul paraliziei şi este nedetectabil după o săptămână, dar leziunile inflamatorii persistă luni de zile.

EPIDEMIOLOGIE

Poliomielita a produs epidemii sporadice la câţiva ani, dar introducerea vaccinului inactivat (VPI) în 1955 şi a celui viu atenuat oral (VPO) în 1962 au produs reducerea dramatică a incidenţei poliomielitei paralitice, cu excluderea din circulaţie a virusului sălbatic, în zonele cu vaccinare sistematică.

Apariţia unor cazuri sporadice este legată de VP din VPO, poliomielita apărând la **recipienţii** de vaccin şi la **contacţii** lor.

Cazurile la **recipienţi** apar la copiii sub 4 ani vârstă, din care 15% au deficite imunitare, ca dezordinile celulelor B şi se produc la **7-21 zile** după administrarea orală a VPO.

Boala la **contacţi** apare la adulţi tineri, cu debut la **20-29 zile** după VPO. În ambele cazuri, 80% dintre pacienţi contractează boala după prima doză de VPO, VP3 şi 2 fiind incriminaţi. Riscul este calculat la 1 caz/2,6 milioane doze de vaccin.

TABLOU CLINIC

I. Incubaţia este de 9-12 zile (cu extreme de 5-35 zile).

- VP este eliminat în fecale cu 19 zile înaintea apariţiei paraliziei. Poliomielita prezintă **"fenomenul iceberg"**, cu o proporţie de 60 cazuri inaparente clinic, la un caz de boală clinică, sau de 1000/1, 95% dintre infecţii sunt asimptomatice (VP izolat din fecale sau orofaringe sau creşterea titrului anticorpilor).

- Poliomielita abortivă - 4-8% dintre infecţii:

• febră, cefalee, disfagie, agitatie anorexie, vărsături şi dureri abdominale;

• durata: câteva ore; 2-3 zile.

- Poliomielita neparalitică prezintă în plus **meningită aseptică**, iar simptomatologia este mai accentuată.

- Poliomielita paralitică reprezintă 0.1% dintre infecţiile cu VP. La copii boala evoluează bifazic:

II. Perioada prodromală:

• **boala minoră** - coincide cu **viremia,** are aceiaşi simptomatologie ca poliomielita abortivă şi durează 1-3 zile.

III. Perioada de latenţă - asimptomatică 2-4 zile.

IV. Perioada de boală majoră - cu debut brusc, trece prin 2 stadii:

a) stadiul preparalitic - durata 1-2 zile, evoluează cu semne clinice de **meningită**: cefalee, febră, stare generală modificată, vărsături, redoarea cefei şi pleiocitoză în LCR. Febra urcă încă la 37-39°C, cu frisoane, în ansamblu curba termică, de la debut şi cu ascensiunea din această perioadă, realizând un aspect bifazic. **Durerea** este caracteristică, la nivelul muşchilor, mai ales **lombară**, sau

cervicală, dar poate cuprinde flancurile, abdomenul şi membrele. Se poate asocia cu: hiperestezie, parestezie, spasm muscular involuntar sau fasciculație musculară.

b) stadiul paralitic se instalează cu grade diferite de afectare paralitică, de la slăbiciune musculară parcelară, la quadriplagie.

Caracterele paraliziei:

• flască;

• cu refleze osteotendinoase absente

• cu distribuție **asimetrică** (cea mai caracteristică);

• cu afectarea predominantă a muşchilor proximali ai membrelor;

• mai frecventă la membrele inferioare;

• orice combinație de paralizii la membre, mai frecvent un membru inferior, un braț, sau ambele membre inferioare sau ambele brațe;

• paraliziile se extind în 2-3 zile;

• uneori în câteva ore se instalează quadriplegia şi afectarea bulbară;

• afebrilitatea marchează stoparea progresiei paraliziilor;

• paralizia vezicii urinare se asociază cu cea a membrelor inferioare;

V. Perioada de retrocedare a paraliziilor şi de recuperare

• începe la 10-14 zile de la debutul bolii majore;

• bilanțul se face la 1 lună de la debut;

• durata cuprinde câteva săptămâni, mai multe luni, 1 an sau chiar 2 ani;

• instalarea sechelelor;

• primele paralizii care retrocedează sunt cele apărute tardiv, inițial la extremități, apoi la rădăcinile membrelor;

• proporția recuperărilor în funcție de severitatea paraliziilor:

• minime - 100%

• moderate - 70%

• severe -27-28%

• gradul recuperării în funcție de durata în timp a paraliziei:

• maximă - în primele 3 luni - 50%

• medie - în primul an până la 75%

• minimă - în al doilea şi al treilea an până la 25%

VI. Perioada de sechele

• instalarea definitivă a paraliziilor cu atrofie musculară, deformații şi tulburări trofice - 10-15% dintre bolnavi;

• deformații frecvente: picior varus ecvin, talus valgus, picior plat, genu recurvatum, picior balant, deformațiile coloanei vertebrale;

• tulburări de creştere - scurtarea membrelor paralizate;

• membrele paralizate prezintă tegumentul subțire, atrofic, palid, rece, acoperit de secreție sudorală.

Sindromul postpoliomielitic

La mai mulți ani după boala acută 20-30% dintre bolnavii complet vindecați de paralizia poliomielitică prezintă: slăbiciune musculară, durere, atrofie şi oboseală, la aceleaşi grupe musculare afectate anterior, cu 25-35 ani în urmă, de cauză necunoscută.

Forme clinice:

1. Forme neparalitice

a) infecția inaparentă (asimptomatică);

b) forma abortivă;

c) forma meningiană;

2) Forme paralitice:

a) forma spinală;

b) forma bulbară;

c) forma encefalitică;

d) forme mixte: spino-bulbare, bulbo-encefalitice, encefalo-mielitice;

e) forme atipice: tetraplegie spastică, mielită transversă, ataxie cerebeloasă;

3) Forme clinice după vârstă:

a) la sugar;

b) la adulți.

4) Poliomielita cu virus vaccinal (VPO)

Poliomielita paralitică bulbară

• paralizia grupelor musculare inervate de nervii cranieni, ai palatului moale şi faringelui, rar ai laringelui;

• simptome: disfagie, vorbire nazonată, uneori dispnee;

• cu prognostic grav la implicarea centrilor bulbari circulator şi respirator;

• frecvența: 5-35% dintre cazurile paralitice;

• poliomielita bulbară pură - 10% dintre formele paralitice;

• poliomielita bulbo-spinală - mai frecventă;

• **nervii cranieni** frecvent afectați - perechile a IX -a şi a X-a;

• **paralizia faringiană** este un semn clinic evident;

• acumularea secrețiilor, cu imposibilitatea înghițirii lor şi dispnee;

• insuficiența respiratorie prin aspirarea secrețiilor este dominantă şi "amenințătoare pentru viață";

• leziunile **centrului respirator** se traduc prin respirații neregulate ca ritm şi amploare, fără altă cauză, puls rapid, creşterea TA, asociată cu hipoxie. Progresiv apare respirație Cheyne-Stokes, cu confuzie, delir, comă şi moarte;

• afectarea **centrului vasomotor** se manifestă prin colaps circulator sever, uneori ca o manifestare unică. Apar aritmii cu tahicardie sinusală, bradicardie, prelungirea intervalului Q-T.

Manifestări vegetative: roşața feței, vasoconstricția cutanată, hipertensiunea severă.

Encefalita poliomielitică

• apare la sugari, cu confuzie şi tulburări de conştiență şi este rară;

• cu convulsii frecvent;

• cu paralizii, care pot fi spastice (sindrom de neuron motor central).

COMPLICAȚII

• **Insuficiența respiratorie** - este cea mai importantă complicație prin:

• paralizia muşchilor respiratori (diafragm şi intercostali);

• obstrucția respiratorie produsă de leziunile nucleilor nervilor cranieni sau de leziunile centrului respirator.

Bolnavii prezintă tahipnee, anxietate, toracele imobil, respiră cu muşchii respiratori accesori; au tusea ineficientă, cu respirație înecată în secreții.

• **pneumonie de aspirație**;

• **edem pulmonar** asociat cu poliomielita bulbară;

• **embolie pulmonară** prin staza venoasă a membrelor paralizate.

• **Miocardita** - diagnostic necroptic, rar diagnosticată clinic: modificări ECG comune; insuficiența cardiacă greu de deosebit de poliomielita bulbară.

• **Gastrointestinale**: hemoragie, ileus paralitic şi dilatație gastrică.

• **Infecții urinare** de cateter şi calculi ureterali prin imobilitate prelungită.

Factorii de risc ai producerii paraliziei:

• la băieți înainte de pubertate;

• graviditatea;

• cu imunodeficiență izolată a celulelor B sau cu sindrom de imunodeficiență severă combinată - mai frecvent cu VPO tip 2, de 2000 x mai mult decât la normali. Incubația este lungă, de la 30 la 120 zile, cu paralizii care apar mai multe săptămâni, meningită cronică, ca şi excreție fecală cronică de virus. Tratamentul cu IG - IV poate încetini sau ajuta la retrocedarea paraliziilor, dar prognosticul este sever.

• exercițiul fizic intens;

• injecții sau traume cu 2-4 săptămâni înainte de debutul infecției;

• amigdalectomie (creşte riscul de 8 ori);

• factori genetici - genă pe cromosomul uman 19 şi antigene de histocompatibilitate.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

• **date epidemiologice**:

• contact infectant intrafamilial sau în colectivități închise;

• epidemie;

• campanie de vaccinare (VPO);

• **date clinice**:

• examen clinic minuțios pentru decelarea sindromului meningian şi a semnelor neurologice discrete asigură diagnosticul precoce;

• **date de laborator**.

Diagnostic de laborator

• leucograma normală sau cu leucocitoză moderată;

• examenul LCR cu modificări de meningită virală;

• izolarea VP din secrețiile faringiene în prima săptămână de boală şi din fecale mai multe săptămâni; mai rar din LCR ;

• la cazuri letale - VP izolat din LCR, creier sau măduva spinării.

• testele de diferențiere a VP izolat - de tip sălbatic sau cu markeri de virus din vaccin;

• diagnostic serologic: RFC şi testul de neutralizare pe seruri pereche din perioada acută şi convalescentă, cu antigene ale celor 3 serotipuri - testul de neutralizare este specific de tip.

Diagnostic diferențial

• poliomielita abortivă ca şi meningita aseptică pretează la diagnostic diferențial larg cu multe afecțiuni virale;

• poliomielita **paralitică** trebuie diferențiață în primul rând de sindromul GUILLAIN-BARRE;

Poliomielita	**Sindrom Guillain-Barre**
febră	paralizie simetrică şi ascendentă
sindrom meningian prezent	tulburări de sensibilitate la 80% dintre cazuri
boală acută	diplegie facială (50%)
paralizie asimetrică	extinderea paraliziilor în 2 săptămâni
extinderea paraliziilor în 3-4 zile	parestezii
LCR - pleiocitoză 20-500 mmc - proteinorahie puțin crescută	LCR **cu disociere albumino-citologică** - proteinorahie crescută - 10 elemente /mmc

• **mielita transversă**: deficite motorii şi de sensibilitate, cu paralizie spastică; tulburări sfincteriene;

• **paralizii** produse de virusuri nonpoliomielitice; isterie;

• **neuropatii** din difterie şi botulism;

• **pseudoparalizii** la copii cu artrită sau osteomielită;

• **encefalite** cu paralizii.

PROGNOSTIC

Mortalitatea în era poliomielitei epidemice s-a situat la nivelul de 5-10% pentru toate formele paralitice şi 20-60% pentru formele bulbare.

Sechele frecvente apar la 2/3 dintre poliomielitele paralitice ca slăbiciune permanentă, iar formele severe au sechele variate. Formele "amenințătoare pentru viață" ca poliomielita bulbară în prima săptămână, nu lasă decât rar sechele. Paralizia faringiană se vindecă în 10 zile, eventual complet. Paralizia musculară progresează în 1-3 zile, ocazional până la o săptămână. Retrocedarea se produce într-o lună de zile, foarte puțin în 9 luni, dar pacienții beneficiază de reeducarea muşchilor intacți pentru eforturi adiționale.

TRATAMENT

• nu există agenți antivirali specifici;

• tratamentul este suportiv şi simptomatic;

• spitalizare obligatorie în perioada acută a paraliziilor;

• repausul la pat este esențial pentru prevenirea amplificării şi extinderii paraliziilor;

• suport pentru plasarea piciorului paralizat în unghi drept, pentru prevenirea deformațiilor;

• împachetări calde musculare pentru ameliorarea durerii şi spasmului la încetarea progresiei paraliziilor;

• pentru paralizia muşchilor respiratori este necesară ventilația mecanică, înaintea apariției hipoxiei, la scăderea capacității vitale sub 50%;

• tanc respirator (depăşit);

• ventilator cu presiune pozitivă;

• drenajul postural şi aspirația secrețiilor stagnante în poliomielita bulbară, sau intubația traheală;

• cateter vezical (paralizie);

• recuperare neuro-motorie pentru sechele.

PROFILAXIE

Vaccinuri

• 1955 - VPI - Salk - cu virus inactivat

• 1962 - VPO - Sabin - cu virus viu atenuat prin pasaj multiplu al VP în culturi de celule renale de maimuță şi selectarea mutantelor cu virulență redusă pentru primate:

• **avantaje**: imunogenicitatea superioară; cost mai redus; uşurința administrării orale; răspândirea virusului vaccinal la neimunizați; inducția imunității gastrointestinale.

Ambele au dus la limitarea şi chiar eradicarea în anumite țări a poliomielitei naturale.

Producția VPI actuală a crescut potențialul său imunogen, cu o eficacitate de 99%.

Se recomandă 3 doze la vârsta de 2 luni, 4 luni şi 12-18 luni, atât la VPI, cât şi la VPO.

VPI este preferat pentru imunodeficienți şi adulți nevaccinați. Doze de rapel se administrează la vârsta de 4-6 ani.

Există opțiunea administrării VPI urmat de VPO, pentru reducerea riscului poliomielitei paralitice asociate VPO.

Poliomielita a fost eradicată în emisfera de Vest în 1991, dar mai apar epidemii şi cazuri endemice în țări subdezvoltate, mai ales în Asia şi Africa Subsahariană.

- OMS a propus eradicarea poliomielitei până în anul 2000. Campanii suplimentare de vaccinare au cuprins 300 milioane copii sub 5 ani în 51 țări, în 1995.

Vaccinarea sistematică este completată cu zilele naționale de vaccinare, pe tot globul.

7.1.2. INFECȚII CU VIRUSURI COXSACKIE, ECHO ŞI ENTEROVIRUSURI NOI

Majoritatea infecțiilor produse de EV nonpoliomielitice (> 90%) sunt asimptomatice sau boli febrile nediferențiate.

Spectrul clinic al acestor infecții este vast, iar gruparea lor se bazează atât pe caracterele lor clinice, cât şi pe cele etiologice **(Tabel 7.1)**

TABEL 7.1 Spectrul clinic al infecțiilor cu virusuri Coxsackie şi ECHO (J. F. MODLIN, 1995)			
	V. COXSACKIE grup A	**V. COXSACKIE grup B**	**V. ECHO**
Boli asociate cu multe EV	Infecție asimptomatică Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică 1-11, 14, 16, 18, 22, 24 Encefalită 2, 5, 6, 7, 9 Paralizii 4, 6, 7, 9, 11, 14, 21	Infecție asimptomatica Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică 1-6 Encefalită 1-3, 5, 6 Paralizii 1-6	Infecție asimptomatică Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică toate în afară de 24, 26, 29, 32 Encefalită 2-4, 6, 7, 9, 11, 14.17-19, 25 Paralizii 1-4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19, 30
Boli mai caracteristice unor grupe particulare sau serotipuri	Herpangina 2-6, 8, 10, 22 Sindromul gurii, mâinilor şi picioarelor 5, 7, 9, 10, 16 Faringita limfonodulară 10 Exantem 2, 4, 5, 9, 16 Conjunctivită epidemică 24	Exantem 1, 3, 4, 5 Pleurodinie 1-5 Pericardită 1-5 Miocardită 1-5 Boală generalizată a nou-născutului 1-5	Exantem, în special 9, 16 şi 1-8, 11, 14, 18, 19, 25, 30, 32, 33 Boală generalizată a nou-născutului 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 19, 21, 51 Diaree neonatală 11, 14, 18 Meningoencefalită cronică la agammaglobulinemici 2, 3, 5, 9, 11, 19, 24, 25, 30,33
Rol etiologic nedefinit sau incert	Diaree Sindrom hemolitic - uremic 4 Miozită 9 Sindrom Guillain-Barre 2, 5, 9 Sindrom Reye Sindrom mononucleozic Limfocitoză infecțioasă	Diaree Miozită 2, 6 Diabet zaharat Sindrom hemolitic - uremic 2, 4 Sindrom mononucleozic 5 Sindrom Reye	Diaree Sindrom hemolitic - uremic 22 Sindrom Reye Miozită 9,11 Sindrom Guillain-Barre 6, 22 Limfocitoză infecțioasă 25

I. Boli produse de multe serotipuri de EV

• **meningita acută aseptică** - peste 90% sunt produse de virusuri coxsackie grupa B şi ECHO, în special B2, B5 şi ECHO serotipurile 4, 6, 9, 11, 16, şi 30;

• apare frecvent la sugari;

• caracterele LCR - clar, uşor hipertensiv cu pleiocitoză 10-500/mmc (1000), inițial PMN, dar rapid virează la limfocite, în general cu biochimie LCR normală;

• izolarea EV din LCR - ECH09 şi 18 asociată cu cea din secrețiile faringiene şi fecale;

• **encefalita ± meningită** = 11-12% dintre encefalitele virale;

• EV izolate din creier sau LCR, sau secreții faringiene şi fecale;

• serologice pentru EV;

• apare în cadrul bolii sistemice la nou-născut;

• **paralizii şi alte complicații neurologice:**

• izolare EV din fecale;

• serologie pentru EV;
• apare în cadrul bolii sistemice la nou-născut;
• paralizii şi alte cmplicații neurologice:
• izolare EV din fecale;
• serologie pentru EV;
• sindrom Guillain-Barre;
• mielită transversă;
• sindrom Reye.
• exanteme:
• maculos, peteşial, rubeoliform, rujeoliform, roseoliform, veziculos;
• exantem rubeoliform - ECHO9;
• erupție veziculoasă distinctivă cu stomatită veziculoasă produsă de virusul **Coxsackie A16**: **"boala gurii-mâinilor şi picioarelor"** (hand-foot and mouth disease = HFM);
• copii sub vârsta de 10 ani;
• disfagie, febră 38-39°C;
• veziculele bucale formează bule, care se ulcerează frecvent, **la polul oral anterior**, pe fața internă a buzelor şi limbă;
• vezicule diseminate la extremități (75%);
• incluzii nucleare eozinofilice şi particule intracitoplasmatice de EV;
• alte virusuri coxsackie: A5, A7, A9, A10, B2, B5; EV 71;
• transmitere intrafamilială;
• la copiii cu eczemă atopică = **"eczema coxsackium"**;
• vezicule localizate subepidermic, acompaniate de inflamație cu PMN şi limfocite, ca şi de acantoliză epidermică;
• **boli acute respiratorii**:
• "gripa de vară" cu aspect de IACRS;
• "guturai" - coxsackie A21 şi A24;
• traheobronşite, laringite, pneumonii, bronşiolote, bronhopneumonii;
II. Boli caracteristice unor grupuri şi serotipuri de EV
• herpangina
• erupție veziculoasă a palatului moale şi amigdalelor (enantem);
• febră, disfagie, vărsături, mialgii, cefalee;
• la copiii de 3-10 ani vârstă;
• transmitere intrafamilială;
• virusuri coxsackie grup A - tipuri 1 - 10, 16, 22;
• variantă: **faringita limfonodulară acută** (virusuri coxsackie A10) cu noduli limfocitari;
• boală a **cavității orale posterioare**;
• izolarea EV din faringe sau fecale;
• pleurodinia epidemică
• virusuri coxsackie grupa B;

• boala musculară;

• febră 38-39°C, disfagie, cefalee;

• durere musculară la nivelul toracelui inferior şi abdomenului superior, spasmodică şi paroxistică;

• izolare EV din faringe şi fecale, serologie pentru EV;

• miopericardită

• virusuri coxsackie grupa B tip 2-5 şi alte EV;

• replicarea EV în fibrele musculare cu necroză, infiltrație cu PMN, limfocite, plasmocite şi macrofage;

• adolescenți şi adulți tineri;

• febră, dispnee, dureri toracice;

• frecături pericardice, lichid pericardic, dilatație cardiacă, ritm de galop, modificări ECG multiple;

• letalitate 0-4%;

• infecția neonatală

• boală fulminantă fatală;

• virusuri coxsackie grupa B serotipuri 2-5 şi ECHO 11;

• infecții materne şi nosocomiale;

• miocardită, hepatită fulminantă, encefalită, insuficiență organică multiplă;

• mortalitate 50-80-90%;

• izolare EV din sânge, secreții multiple, LCR, fecale, țesuturi şi serologie pentru EV;

• IG-IV în doze mari, plasmă proaspătă congelată, vitaminaK,I.V. concentrat eritrocitar şi trombocitar;

• **meningoencefalita cronică la imunocompromişi**;

• disfuncția limfocitelor B, copii cu X-linked agammaglobulinemie, transplante medulare;

• virusuri ECHO;

• EV în LCR (PCR) şi organe;

• infecție persistentă, cu mers letal;

• IG-IV profilactic;

III.Conjunctivita hemoragică acută

• EV70, virusuri coxsackie A24;

• epidemie cu sute de mii de cazuri, pandemie asemănătoare gripei din 1969, mai ales în Asia şi Africa;

• transmitere prin mâini contaminate cu secreții lacrimale;

• izolare EV din conjunctive;

• aglomerație, condiții sanitare deficitare;

• infecții nasocomiale oftalmologice;

• dureri oculare, fotofobie, edemațierea pleoapelor şi secreții apoase cu PMN;

• hemoragie subconjunctivală profuză;

• keratită, suprainfecții bacteriene;

• uneori paralizii asemănătoare poliomielitei;

• izolare EV din secrețiile conjunctivale şi serologie pentru EV;

• infecții produse de EV71

• SUA, Bulgaria şi Ungaria - boli asemănătoare poliomielitei, cu multe cazuri letale;

IV. Boli cu etiologie EV incertă sau nedefinită

• gastroenteritele - virusuri ECHO 11, 14, 18;

• sindromul hemolitic - uremic - virusuri coxsackie A4, B2, B4;

• hepatită, pancreatită, orhită, artrită;

• diabet zaharat - virusuri coxsackie;

• sindrom mononucleozic, limfocitoza infecțioasă.

7.2. TETANOSUL

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Tetanosul este o boală acută infecțioasă determinată de bacilul tetanic (Clostridium tetani) care se caracterizează prin prezența unei infectii la poarta de intrare, de unde toxina tetanică difuzează în organism. Clinic, tetanosul se manifestă prin contractura tonică a musculaturii şi crize de contracturi paroxistice, cu evoluție gravă şi letalitate mare (30-40%).

ETIOLOGIE

Agentul etiologic este Clostridium tetani, un bacil grampozitiv, anaerob, mobil, cu cili peritrichi, având la un capăt un spor, cu aspect general de "ac cu gămălie" sau de "rachetă".

Rezistența în mediu a sporilor este crescută: la lumină o lună, iar la întuneric ani de zile. De asemenea au rezistență 2 luni în alcool de 90° şi la antiseptice. Sunt omorâțî prin căldură în 15 minute la 100°C şi prin autoclavare la 120°C în 15 minute. Multiplicarea are loc în anaerobioză . Secretă o toxină extrem de puternică, doza letală pentru om fiind de 0,1-0,25 mg (1mg de toxină purificată conține 75 milioane de doze minime letale pentru cobai).

Sporii de bacili tetanici sunt extrem de răspândiți în sol fiind un germen teluric. Bacilul tetanic face parte din flora naturală a intestinului bovinelor, cailor şi oilor. Germenul este sensibil la penicilină , tetraciclină, cloramfenicol, eritromicină, cefoxitină şi rezistent la aminoglicozide.

EPIDEMIOLOGIE

Bacilul tetanic este râspândit pe întregul glob iar morbiditatea maximă se întâlneşte la tropice. Curba sezonieră arată incidența maximă în lunile calde, din mai până în septembrie. Receptivitatea la boală este generală.

Rezervorul de infecție este constituit din animale şi oameni, care contaminează solul prin excreții.

Transmiterea se face prin contact direct cu solul contaminat atât cu bacili tetanici cât şi cu spori, ca şi cu obiecte contaminate la nivelul plăgilor tegumentare sau ale mucoaselor. O mare varietate de plăgi sunt tetanigene: traumatice, contuze, profunde, înțepături, plaga ombilicală la nou născut sau ulcere varicoase.

Imunitatea după boală este slabă sau absentă, sunt posibile reîmbolnăviri, care pot fi prevenite numai prin imunizare activă , cu anatoxină tetanică în schemă completă, ceea ce asigură imunitatea pentru 10 ani.

PATOGENIE

Plăgile cu risc tetanigen au următoarele caracteristici: plăgi murdărite cu pământ, mai ales contuze, profunde, anfractuoase, cu țesuturi devitalizate şi corpi străini. De asemenea plăgile prin înțepături profunde cu spini şi aşchii, cele cu condiții de anaerobioză favorabile multiplicării germenului, ca şi cele cu țesuturi necrozate, plăgile de război, produse în accidente de circulație, postoperatorii (intervenții pe tubul digestiv, praf contaminat în sălile de operații şi catgut contaminat) sunt plăgi cu risc crescut tetanigen. A fost descrisă reactivarea sporilor tetanici din plăgile vechi de război prin reintervenții chirurgicale.

O altă varietate de plăgi tetanigene este reprezentată de plăgile uterine postpartum şi postabortum, plaga ombilicală la nou născut, ulcerele varicoase, extracțiile dentare , arsuri, degerături, fracturi deschise, injecții septice (chinină şi fenilbutazonă cu efect antiinflamator şi antifagocitar).

In 10-15% dintre cazuri poarta de intrare rămâne necunoscută, fiind o eroziune mucoasă sau o plagă prin înțepătură nesesizabilă.

Multiplicarea germenului are loc la locul inoculării iar infecția este cantonată la poarta de intrare. Exotoxina tetanică, care este o neurotoxină extrem de puternică difuzează în organism. Toxina ajunge în sistemul nervos pe calea nervilor periferici şi secundar pe cale sanguină sau limfatică, unde se fixează datorită afinității foarte mari. Acțiunea la nivelul centrilor motori îi conferă denumirea de "tetano spasmină:" Bacilul tetanic secretă "hemolizina" cu acțiune necrotică şi cardiotoxică.

Mecanismul de acțiune al exotoxinei este de inhibare a colinesterazei (anticolinesterazică). Toxina reduce sau blochează inhibiția fiziologică de la nivelul sinapselor , neuronilor, măduvei spinării, determinând excitabilitate neuromotorie crescută, crize paroxistice de contractură, care se produc la cea mai mică excitație (auditivă, vizuală, tactilă).

Starea de contractură musculară permanentă şi crizele paroxistice de contractură determină un catabolism excesiv, febră, acidoză şi dezechilibre hidroelectrolitice. Cheltuielile energetice ale bolnavilor sunt foarte mari, cu pierderi azotate duble față de normal, ceea ce obligă la un aport proteic zilnic crescut şi un număr de calorii de 2000-5000 /zi.

Aspectul anatomopatologic nu este specific: macroscopic se constată hiperemie a creierului şi măduvei spinării cu hemoragii punctiforme.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 3-30 zile în funcție de intensitatea infecției tetanigene (cu cât incubați este mai scurtă, cu atât boala este mai severă). **Debutul** poate fi brusc sau insidios cu următoarele prodroame: sensibilitate la frig, parestezii, senzația de arsură la nivelul plăgii tresăriri musculare, anxietate, iritabilitate, insomnie şi trismus (imposibilitatea de a deschide gura din cauza contracturii muşchilor maseteri).

Perioada de stare se caracterizează prin contractura tonică a întregii musculaturi scheletice. Contractura musculaturii feței îmbracă un aspect caracteristic: "risus sardonicus" (fruntea încrețită, pleoapele pe jumătate închise şi colțurile gurii trase în jos). Bolnavul prezintă unele poziții caracteristice: opistotonus (contractura extensorilor) emprostotonus (contractura flexorilor) ortotonus sau tetanos rigid (contractura egală a flexorilor şi extensorilor).

Pe fondul contracturii tonice orice excitație determină apariția de crize de contracturi musculare paroxistice foarte dureroase cu: spasm glotic, spasmul muşchilor respiratori, ceea ce duce la asfixie, cianoză şi aspirarea secrețiilor nazo-faringiene. Contracturile musculare pot determina rupturi ale muşchilor, deplasări şi fracturi osoase. Orice excitație declanşează crizele de contractură: o mică atingere, zgomotul, lumina sau curenții de aer. Bolnavul este conştient, iar tulburările de conştiență sunt consecința dereglărilor metabolice profunde sau ale tratamentului. Semnele clinice de gravitate sunt: febra, tahicardia şi insuficiența respiratorie. Bolnavii mai prezintă artropatii, retenție azotată, oligurie şi variații ale TA.

FORME CLINICE

1. Tetanosul generalizat se caracterizează prin contractura întregii musculaturi şi cu cât generalizarea este mai rapidă, cu atât forma este mai gravă. De menționat că generalizarea contracturilor în mai puțin de 48 ore anunță o evoluție fatală.

• Forme supraacute cu incubație de 3-4 zile;

• Forme acute - forma comună descrisă ;

• Forme uşoare;

• Forme cronice cu evoluție de 2-3 săptămâni, dar care pot duce la exitus.

2. Tetanosul frust apare la persoane parțial imunizate, cu simptome discrete: rigiditate, trismus şi reflexe osteotendinoase exagerate.

3. Tetanosul splanhnic este o formă severă, care apare posttraumatic, postoperator, în intervenții pe tubul digestiv sau postpartum.

4. Tetanosul neonatorum care apare la nou născuți, cu poarta de intrare plaga ombilicală infectată prin tratament septic (naştere empirică) şi are incubația de 3-15 zile. Semnele clinice sunt: trismusul, refuzul suptului urmat de tetanos generalizat cu aspect grav şi mortalitate de 50-90% dintre cazuri.

5. Tetanosul localizat care este limitat la locul plăgii:

• cefalic prezentând contracturi musculare la față şi paralizii ale nervilor cranieni. Ulterior se poate generaliza.

• la nivelul membrelor unde este localizată plaga tetanigenă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face pe date **anamnestice**, semne **clinice** şi date de **laborator.**

Izolarea bacilului tetanic se face după culturi din plagă pe medii anaerobe. In faza inițială diagnosticul diferențial cu unele afecțiuni neurologice se poate face cu ajutorul electromiogramei.

Diagnosticul diferențial al trismusului se face cu abcesul molarul de minte, osteita de mandibulă, artrita temporomandibulară, flegmonul amigdalian adenita supurată, sibmandibulară şi parotidita

supurată. In perioada de stare diagnosticul diferențial include: meningita acută, tetania, rabia, intoxicațiile cu stricnină şi reacțiile adverse la fenotiazină.

EVOLUȚIE

Tetanosul netratat se soldează cu deces, iar cazurile tratate evoluează în funcție de forma clinică, mortalitatea maximă înregistrându-se la nou-născuți şi la vârstnici. Cauzele decesului rezidă în acțiunea toxinei pe centrii bulbari vitali, direct asupra cordului, în dezechilibrele hidroelectrolitice, starea de acidoză, hipoxie, suprainfecții bacteriene cu pneumonie de aspirație şi asfixie mecanică.

COMPLICAȚII

În tetanos apar tulburări circulatorii severe, instabilitatea tensiunii arteriale şi tahicardie. La nivel pulmonar apar bronhopneumonii de aspirație, iar la nivel gastrointestinal: dilatație gastrică acută şi ileus paralitic. La nivelul sistemului osteoarticular apar osteoporoză deformații ale coloanei vertebrale, tasări, scolioze şi fracturi.

PROGNOSTICUL

Este sever în tetanosul cu incubație scurtă şi generalizare foarte rapidă.

TRATAMENT

Tetanosul este o boală cu spitalizare obligatorie în centre specializate de terapie intensivă.

1. Tratamentul etiologic se adresează neutralizarii toxinei circulante cu **ser antitetanic** (antitoxina tetanică) în doză unică de 20.000 UI la adult şi de 3000-20.000 UI la copil. Va fi administrat 1/3 IV şi 2/3 IM , dupa testarea prealabila a sensibilizării la serul heterolog antitetanic. Se poate administra intrarahidian imunoglobulină specifică antitetanică în doză de 500 UI. De câte ori va fi posibil serul heterolog se înlocuieşte cu imunoglobuline umane specifice antitetanice în doză de 3000-6000 UI/IM. Serul antitetanic nu acționează asupra toxinei fixate în sistemul nervos. Administrarea de ser antitetanic se asociază cu anatoxina tetanică administrată într-o regiune anatomică diferită.

Antibioticoterapia constă din administrarea de penicilina G în doză de 2-4 milioane UI/zi IV sau IM, eventual de cefalosporine (cefoxitină).

2. Tratament chirurgical

Eliminarea focarului tetanigen este obligatorie prin debridarea plăgii, excizia părților devitalizate şi eliminarea corpilor străini. Actul chirurgical are loc dupa seroterapie antitetanică şi antibioticoterapie.

3. Tratamentul de sedare şi control al contracturilor este imperios necesar şi se face cu:

• diazepam - miorelaxant, sedativ, anxiolitic, în doze de 60-100 mg/zi (forme uşoare), 100-240 mg/zi (forme medii); 240-600 mg/zi (forme severe), IV sau oral;

• fenobarbital asociat în doză 0,4-0,8 g/zi;

• petidina (mialgin),0,10 g/8h IV sau IM;

• clorpromazină 0,5 mg/kg/zi: petidina şi clorpromazina prezintă riscul deprimării respirației.

Curarizarea şi respirația asistată sunt rezervate formelor severe de tetanos pentru curarizare se foloseşte galamina (flaxedil în doză de 200-800 mg/zi) sau suxametoniu, decametoniu, d-tubocurarina. Traheostomia este necesară pentru aspirarea secrețiilor traheobronşice.

4. Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale prin perfuzii de reechilibrare hidroelectrolitică, aport caloric şi de aminoacizi.

5. Alimentație pe sondă nazogastrică.

PROFILAXIE

Măsurile preventive permenente includ imunizarea activă cu anatoxină tetanică, care garantează imunitatea solidă şi de lungă durată, în cadrul programului de vaccinări cu DTP. Nivelul minim protector de antitoxină este de 0,01 UA/ml de ser.

În țara noastră vaccinarea antitetanică se realizează astfel:

• primovaccinarea cu DTP de la vârsta de 3 luni cu 3 doze de 0,5 ml IM la câte 4 săptămâni interval;

• revaccinarea I se face la 6 luni dupa terminarea primovaccinarii (0,5 ml IM);

• revaccinarea II - la 18 luni de la primovaccinare (0,5 ml IM);

• revaccinarea III - 6-7 ani vârstă cu bivaccin (DT 0,5 ml IM);

La copiii peste 14 ani şi la adulți, primovaccinarea se face cu 2 doze de ATPA (anatoxină tetanică purificată şi adsorbită) de 0,5 ml IM la câte 4 săptămâni interval. Urmează revaccinarea II la 5 ani de la priomovaccinare cu ATPA 0,5 ml IM şi rapelul periodic la interval de câte 10 ani, la fel. De asemenea se practică rapelul înaintea intervențiilor pe tubul digestiv.

2. Profilaxia tetanosului neotarorum se face prin vaccinarea gravidelor: la cele nevaccinate se practică primovaccinarea din luna a VI-a a primei sarcini, iar la cele vaccinate prin revaccinare cu ATPA 0,5 ml IM, la prima sarcină, din luna a VI-a, iar dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima revaciinare se procedează la administrarea de ATPA 0,5 ml IM. Durata protectiei dupa vaccinare este de 3-5 ani. Reacțiile adverse la ATPA sunt:

• reacții alergice locale: roşață, tumefacție, fenomen Arthus granulom;

• reacții generale: eruptie, prurit;

• complicații neurologice: nevrite, afazie, convulsii;

• reacții anafilactice.

3. Profilaxia tetanosului în cazul unei plăgi cu risc tetanigen:

• Persoanele imunizate activ antitetanic în ultimii 5 ani vor face rapel cu ATPA 0,5 ml IM, toaleta chirurgicală a plăgii, spălare cu apă oxigenată, antibioticoterapie (penicilină, tetraciclină) timp de 7-10 zile. La răniții grav, în stare de şoc, cu plăgi multiple, hemoragii masive, infecție HIV, se administrează ser antitetanic 10.000 U sau imunoglobuline specifice umane antitetanice, urmate de vaccinarea antitetanică.

• Persoanele neimunizate activ sau imunizate incomplet antitetanic vor face ser antitetanic în doză de 3000-10.000 U sau imunoglobuline umane specifice antitetanice 500 U, urmate de imunizare activă cu ATPA în 3 doze de 0,5 ml IM la interval de câte 14 zile.

7.3. BOTULISMUL

Conf. Dr. Madelena I. Drãgan

DEFINIȚIE

Botulismul este o toxiinfecție cu caracter de **intoxicație severã,** produsã de tipurile de exotoxine botulinice A, B, D, E, potențial gravã, în care bolnavul prezintã caracteristic **paralizii nervoase de tip periferic**.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al botulismului este **Clostidium botulinum**, bacil Gram pozitiv, **anaerob strict, teluric**. Deşi au fost identificate 7 tulpini (A,B,C,D,E, F,G), numai tipurile A, B, D,E şi toxinele lor sunt implicate în patologia umanã. Este un germen ciliat, producãtor de spori foarte rezistenți (autoclavare 120^{0} C).

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența

Este o maladie rarã, ubiquitarã pe tot globul, 60% dintre cazuri apar la bãrbați, cu vârsta medie de 31 ani. Au fost descrise apariții epidemice la sugari.

Transmiterea bolii se face prin consumul de alimente contaminate.

Contaminarea alimentalor se face în 3 moduri:

1. Contaminarea exogenã indirectã este modul de contaminare al botulismului **alimentar**.

Toxina este ingeratã cu alimentul contaminat, de obicei, o conservã fabricatã artizanal.

Denumirea bolii derivã de la "botula" (cârnat), datând din 1820 (J. Kerner).

Tipul de aliment conține un anumit tip de toxinã: tipul A în conserve vegetale - 60% din cazuri în SUA, iar tipul B în jambon - 97% din cazuri în Franța.

2. Contaminarea exogenã directã este modul de contaminare al botulismului **de inoculare**. (16/ 354 în SUA).

La toxicomani, din plãgi (ca în tetanos), toxina trece direct în torentul sanguin.

Contaminarea endogenã este modul de contaminare al botulismului **la sugar**. În acest caz are loc dezvoltarea intestinalã a C. botulinum, cu **secreția in situ** a toxinei.

PATOGENIE

Simptomatologia se datoreazã **neurotoxinei** proteice, termolabile, secretatã în timpul creşterii bacteriene, sub forma unei **protoxine** slab virulente, care se transformã **in vivo** în **toxinã activã**, printr-o acțiune enzimaticã.

Toxina botulinicã este **substanța biologicã cea mai toxicã cunoscutã** (1 mg comține 20 de milioane de doze letale pentru şoarece).

Locul ei de acțiune este **sinapsa colinergicã** a sistemului nervos autonom (**parasimpatic**) şi **joncțiunea neuromuscularã**.

Toxina blocheazã în mod **specific şi ireversibil** transmisiunea neuromuscularã, împiedicând eliberarea acetilcolinei şi interferând cu mişcãrile ionului de calciu. Toxina nu trece bariera hematocerebralã, de unde lipsa afectãrii SNC.

ANATOMIE PATOLOGICÃ

Toxina provoacã leziuni de degenerescențã în ficat, rinichi, nervi, leziuni în neuronii motori: cromatolizã, vacuolizare, liza granulațiilor Nissl.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 5 ore-5 zile (excepțional mai mult, depinde de tipul şi cantitatea toxinei ingerate).

Perioada de invazie. În 60% dintre cazuri apar semne digestive: grețuri, vãrsãturi, dureri abdominale, diaree.

Perioada de stare se manifestã prin **paralizii caracteristice**: bilaterale, simetrice, asociate cu tulburãri secretorii (**sindrom uscat**), **semne oculare**: presbiție acutã, prin paralizia acomodãrii, midriazã, diplopie, hiposecreție lacrimalã, **semne oro-faringiene**: disfonie, uscãciune bucalã şi disfagie prin hiposecreție salivarã, atonie esofagianã (cale falsã), pneumonie de aspirație, infecții endobucale, **semne urinare**: disurie sau retenție de urinã, **semne digestive**: constipație. **Formele severe** prezintã: astenie, slãbiciune muscularã, uscãcinea tegumentelor, paralizie perifericã, afectarea respiratorie paraliticã.

Sunt absente: febra, s. meningian şi afecterea SNC.

Botulismul sugarilor apare în primele 6 luni de viațã cu: constipație, paralizii de nervi cranieni (ptozã palpebralã, oftalmoplegie, paralizia deglutiției). Ulterior apar paralizii la muşchii trunchiului (hipotonie muscularã, flacciditate), letargie şi insuficiențã respiratorie acutã. Reprezintã 5-15% dintre cazurile de moarte subitã la sugari. Mortalitatea la cei tratați scade la 3%.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

- date epidemiologice: ingestia aceluiaşi aliment de către mai multe persoane, cu acelaşi tablou clinic.

- **date de laborator:**

1.Toxinemie pozitivã la 60% dintre cazuri, cu durata de 15- 30 zile sau mai mult.

Toxinotipia prin **seroneutralizare specificã** a toxinei la animale (şoarece), din produse patologice variate: ser, plagã, fecale, aliment contaminat.

2. Evidențierea germenului în fecale şi în aliment este lungã, laborioasã şi tardivã. Este pozitivã în 75% din cazuri la copil. Se fac culturi aerobe şi anaerobe.

3. Electromiografia este de interes diagnostic şi prognostic, demonstrând **blocul neuromuscular presinaptic** şi intensitatea lui**.**

Diagnosticul diferențial este strâns, cu numeroase **boli neurologice:** sindrom Guillain – Barré, paralizii difterice, poliomielitã, myastenia gravis, accident hemoragic cerebral, sclerozã lateralã amiotroficã, sclerozã în plãci, tumori cerebrale, encefalitã. Trebuie eliminate **intoxicații acute** cu atropinã, alcool metilic, ciuperci, oxid de carbon.

PROGNOSTIC

Mortalitaea globalã este de 11% în SUA, iar în Franța, de 1/126 (20-30-50%).

TRATAMENT

Tratamentul curativ cuprinde:

- spãlãturã gastricã, clismã, purgativ,
- spitalizare obligatorie,
- repaus absolut,

- simptomatic: suportiv, supraveghere strictã,
- nutriție parenteralã,
- sondã gastricã,
- terapie intensivã,
- ventilație asistatã,
- nu se dau antibiotice.

Tratamentul etiologic constã în **seroterapie**. Are inconvenientele unui ser heterolog. Antitoxina botulinicã - ser antibotulinic polivalent (A+B+E) sau (A+B) sau monovalent (dupã identificarea toxinei).

De elecție se administreazã **guanidinã** care se opune toxinei la nivelul joncțiunii neuromusculare. Se utilizeazã sirop de clorhidrat de guanidinã 30 mg/kg/zi, în 3 prize, oral.

PROFILAXIE

Mãsurile de profilaxie constau în

- declarare obligatorie nominalã,
- reguli simple de igienã în prepararea conservelor familiale,
- orice preparat conservat la domiciliu va fi fiert peste 10 minute.

7.4. MENINGITE ACUTE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Meningitele acute sunt inflamații acute ale meningelor, produse de agenți infecțioşi, caracterizate prin prezența de leucocite în lichidul cefalorahidian (LCR) şi manifestate clinic prin instalarea semnelor de irităție meningeanã într-un interval de la câteva ore la câteva zile.

Meningita cronicã se instaleazã în intervale de sãptãmâni – luni (se admite în general o perioadã de 4 sãptãmâni).

Orice afectare inflamatorie a meningelui se însoțeşte de o afectare a encefalului – orice meningitã are encefalita sa şi invers. În encefalitã predominã manifestãrile de alterare a conştienței (de la stupor la comã).

Meningismul se manifestã prin prezența sindromului meningean, fãrã modificãri de LCR. Însoțeşte unele afecțiuni infecțioase (pneumonii, gripã, scarlatinã) şi se datoreazã unui mecanism toxic.

Reacția meningeanã este un sindrom meningian clinic manifest, însoțit de o modificare minimã de LCR, ce apare în cursul unor boli infecțioase (tifos exantematic, febrã tifoidã).

CLASIFICARE

A. Dupã aspectul macroscopic al LCR:

a) Meningite cu lichid clar: virale (cele mai frecvente), tuberculoase, meningita din: leptospirozã, brucelozã, spirochete, fungi, bacteriene fãrã reacție celularã (forme fulminante);

b) Meningite purulente: bacteriene (cele mai frecvente)

c) Meningite hemoragice: antrax, listeria.

B. După agentul etiologic:

I. Infecțios:

a) Virală: enterovirusuri nonpolio (v. echo, coxsackie), urlian, arbovirusuri (în funcție de regiunea geografică – România – West Nile, USA – v.St.Louis, v. encefalitei equine de Venezuela, v. febrei de Colorado), herpes virusuri (VHS tip 2, tip 1, VVZ, CMV, VEB, herpesvirus tip6), virusul corimeningitei limfocitare, HIV, adenovirusuri, virusurile poliomielitice.

b) Rickettsii : Rickettsia rickettsii – febra pătată a Munților Stâncoşi, R. conorii, R. prowazekii, R. typhi, R. tsutsugamushi, Ehrlichia.

c) bacterii: Haemophillus influenzae, Neisseria meningitidis, Strepcoccus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonelle spp., Nocardia spp., Mycobacterium tuberculosis.

d) spirochete: Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira spp.

e) protozoare: Naegleria fowleri, Acanthamoebe

f) helminți : Angiostrongylus cantonensis, Strongyloides stercoralis.

g) alte sindroame infecțioase-focare perimeningiene: abces cerebral, sinuzite, otite, mastoidite, abces subdural, tromboflebită de sinus cavernos, abces pituitar, osteomielită craniană.

II. Noninfecțios şi necunoscut

a) umori şi chiste cerebrale: craniofaringiom, chist dermoid, teratoame.

b) edicamentoase: antibiotice (cotrimoxazol, ciprofloxacină, penicilină, izoniazidă), antiinflamatoare nesteroidiene (ibuprofen, sulindac, naproxem, tolmetin), azatioprină, citozinarabinozide, carbamazepină (la cei cu boli de colagen), imunoglobuline.

c) boli sistemice: lupus eritematos diseminat, sindromul Voyt – Kayanegi – Hareda.

d) după manevre medicale: intervenții neurochirurgicale, injecții intratecale, rahianestezie, injecții cu chimopapaină.

e) altele: convulsii, migrenă sau sindroame migrenoide, meningita Mollaret.

7.4.1. MENINGITE VIRALE

Virusurile reprezintă cea mai frecventă etiologie a meningitelor acute aseptice.

ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

1. Enterovirusurile reprezintă 80 – 85% din totalul cazurilor de meningită virală cu etiologie precizată.

Enterovirusurile sunt răspândite pe tot globul. În zonele temperate infecțiile cu enterovirusuri apar mai ales în perioadele calde ale anului.

Principalele enterovirusuri implicate în etiologia meningitelor sunt: v. echo 11, v. echo 9, v. coxsackie B5, v. echo 30. Etiologia enterovirală este mai frecventă la copii mici care au imunitate scăzută.

Factorii predispozanți incriminați în meningitele enterovirale sunt imunodeficiențele şi eforturile fizice mari.

2. Arbovirusurile sunt caracterizate de o anumită repartiție geografică: în România, v. West Nile a determinat o epidemie de meningită în august – septembrie 1996, în SUA, sunt prezente: v. encefalitei de St. Louis, care este un flavivirus, v. encefalitei californiene, care este un bunyavirus şi v. febrei de căpuşă de Colorado care este un orbivirus.

3.Virusul urlian determină 10 – 15% din cazurile de meningită simptomatică. 40 – 50% din meningitele urliene nu se asociază cu parotidită.

Meningita este benignă şi autolimitată.

Este mai fecventă de 2 – 5 ori la băieți față de fete.

Incidența maximă este la vârsta de 5 – 9 ani.

4. Virusul coriomeningitei limfocitare se transmite prin contact cu rozătoare sau excrementele lor (şoareci, hamsteri, şobolani). Risc crescut au personalul de laborator şi cei care trăiesc în condiții neigienice de viață. Se poate transmite şi prin consum de alimente contaminate cu urină sau contactul excrementelor cu răni deschise.

5. Virusurile herpetice: VHS 2, VHS 1, VVZ, CMV, v. Epstein-Barr, herpesvirusul uman tip 6 şi tip 7.

Primoinfecția cu virusul VHS tip2 asociază meningita aseptică autolimitată.

VVZ poate produce meningită fără leziuni cutanate ("zoster sine herpes").

Meningita recurentă Mollaret este asociată cu infecția cu VHS tip 1 sau cu VEB.

Virusul herpetic uman tip 6 produce meningita aseptică şi roseola infantum (" a 5-a boală" eruptivă a copilului).

CMV şi VEB produc la imunodeprimați meningită aseptică asociată cu sindrom mononucleozic.

6. Virusul imunodeficienței umane infectează precoce meningele şi poate persista în LCR. Meningita poate apare în 5- 10% din cazurile de primoinfecție şi este asociată cu sindrom mononucleozic.

PATOGENIE

Inițierea infecției are loc prin colonizarea mucoaselor şi depăşirea mecanismelor de apărare ale gazdei care sunt specifice fiecărui aparat: aparatul respirator (mucusul de la suprafața epiteliului, aparatul mucociliar, macrofagele alveolare), tubul digestiv (pH acid gastric, enzimele biliodigestive). Un rol imprtant au imunoglobulinele A de suprafață rezultate din imunizări anterioare.

Viremia şi invazia SNC se realizează prin diseminare hematogenă. Majoritatea virusurilor neurotrope se multiplică inițial în alte situsuri decât cel nervos, fie la poarta de intrare (țesuturile limfatice peritonsilare, plăcile Payer, lamina propria intestinală, celule endoteliale) sau în alte țesuturi (ficat, splină, muşchi).

Mecanismele de apărare implicate în acest stadiu sunt clearence-ul realizat de sistemul reticulo-endotelial. Eficiența acestui mecanism depinde de mărimea particulelor virale: virusurile

mari sunt eliminate mai uşor, pe când cele mici, ca enterovirusurile, se pot multiplica în celulele reticulo-endoteliale.

Virusurile se pot asocia cu anumite celule pentru a eluda mecanismele de apărare ale gazdei. De exemplu, v. urlian, v. rujeolic şi v. herpetice se multiplică în leucocite fiind astfel ferite de fagocitoză, de neutralizare prin anticorpi circulanți sau de acțiunea inhibitorilor virali nespecifici din ser.

Invazia SNC are loc prin mai multe mecanisme:

Traversarea de către virusuri a celulelor endoteliale din structura barierei hematoencefalice (BHE).

Infecția, întâi, a celulelor endoteliale ale BHE şi apoi transmiterea infecției la celulele gliale şi neuronale.

Infectarea mai întâi a celulelor gliale şi apoi a țesutului nervcos.

Traversarea BHE prin intermediul leucocitelor infectate.

Traversarea BHE la nivelul celulelor epiteliale a plexurilor coroide (v. urlian).

Pe calea nervilor olfactivi (v. herpetice care determină infecția lobului frontal şi temporal sau togavirusurile).

Pe calea nervilor periferici şi a ganglionilor nervoşi (v. rabic, v. polimielitice).

Extinderea viralã în SNC are loc astfel: virusurile pãtrund prin plexurile coroide în spațiul subarahnoidian de unde trec în LCR şi apoi prin contiguitate la celulele gliale şi neuronale.

Infectarea LCR este urmată de acumularea de celule inflamatorii. Primele apar limfocitele stimulate imunologic de prezența virusului. Răspunsul leucocitar depinde de vârstă şi mai puțin de tipul virusului. Leucocitele stimulate eliberează citokine care amplifică răspunsul inflamator: interleukina 6, interferon γ, factorul de necroză al tumorilor (TNF), interleukina 1 β.

Răspunsul inflamator imun determină creşterea permeabilității BHE care este traversată de proteine serice (inclusiv imunoglobuline), precum şi de către limfocite. Limfocitele B din LCRdetermină producerea de imunoglobuline locale.

Rolul major în clearance-ul viral îl are imunitatea mediată celular.

Deficitele imunitare celulare determină apariția formelor trenante de meningită produse de VVZ, CMV, adenovirusuri, v. rujeolic.

TABLOU CLINIC

Enterovirusurile produc tablouri clinice diferite în funcție de vârsta şi de statusul imun al gazdei.

1. La **nou-nãscuți şi sugari sub 2 luni** simptomatologia cuprinde: febrã, vãrsãturi, anorexie, rash, rinoree, tuse seacã (tablou de infecție de cãi aeriene superioare), semne neurologice de focar (foarte rar), redoare de ceafã, bombarea fontanelei anterioare.

Prognosticul este sever la nou-nãscuții de o zi, la care infecția s-a realizat transplacentar. Mortalitatea este de 10%. Lipsa imunoglobulinelor transmise transplacentar agraveazã prognosticul.

Complicațiile care pot apare sunt: necroză hepatică, miocardită, enterocolită necrozantă.

2. La **sugarii peste 2 luni, copii şi adulți** boala este mai puțin severã şi se manifestã prin: febrã difazicã (faza a 2-a coincide cu apariția semnelor meningiene), redoare de ceafã (la 50% din

cazuri), cefalee frontalã (la adulți), fotofobie, vãrsãturi, anorexie, rash, diaree, simptome de infecție de cãi aeriene superioare cu faringitã. Simptomele sugestive pentru infecția cu enterovirusuri sunt: mialgii, exanteme, miopericarditã, conjunctivitã, pleurodinie, herpanginã, boala "mânã-picior-gurã".

Simptomele dureazã mai puțin de o sãptãmânã, şi se amelioreazã rapid, chiar dupã puncția lombarã care scade presiunea intracranianã.

La persoanele cu agamaglobulinemie evoluția este cronicã, decesul are loc în decurs de un an. Caracteristic, la aceşti bolnavi, meningitei i se asociazã sindroame reumatologice (dermatomiozitã).

Meningita **urlianã** însoțeşte parotidita care precede semnele meningiene cu 5 zile. Clinic se manifestã cu febrã înaltã timp de 72 – 96 ore, vãrsãturi, cefalee, letargie, somnolențã, dureri abdominale.

Evoluția este de 7 – 10 zile şi este rareori grevatã de: encefalitã, convulsii, polinevritã, poliradiculonevritã, mielitã, sindrom Guillain-Barre, pareze de nervi cranieni, exitus. În general evoluția este autolimitatã.

Virusul coriomeningitei limfocitare determinã meningitã cu simptomatologie nespecificã la debut: cefalee intensã, mialgii lombare, fotofobie, faringitã, rareori apare orhitã, artritã, miopericarditã, alopecie.

Virusurile herpetice determinã urmãtoarele simptome: redoare de ceafã, febrã, cefalee, complicații neurologice (27% din cazuri): retenție de urinã, parestezii, paraparezã, tulburãri auditive, dificultãți de concentrare cu durata de 3 luni sau mai mult, astenie muscularã.

Caracteristic în meningita cu VEB apar: faringitã, adenopatii, splenomegalie. În infecția cu VVZ poate sã aparã un rash difuz vezicular.

Virusul imunodeficienței umane determinã douã forme de afectare meningianã: forma de meningitã asepticã asociatã primoinfecției (sindrom mononucleozic) sau formã de meningitã asepticã atipicã cronicã sau recurențialã asociatã cu afectarea nervilor cranieni (V, VII, VIII).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazeazã pe semnele clinice, datele epidemiologice şi examenul de laborator, mai ales examenul LCR.

Examenul LCR

1. Enterovirusuri: examenul microscopic evidențiazã pleiocitozã 100 – 1000 celule nucleate/mm3, dintre care la început predominã neutrofilele, care ulterior în 6 – 48 ore sunt înlocuite de limfocite. Examenul biochimic aratã albuminorahie moderat crescutã şi glucorahie moderat scãzutã. Virusurile pot fi izolate prin culturi din LCR (şanse mai mici) sau din scaun. Testele serologice în dinamicã, care pot confirma diagnosticul sunt: test rapid RIA, IgM specifice detectate cu anticorpi monoclonali, PCR din LCR sau scaun.

2. V. urlian : examenul microscopic al LCR evidențiazã pleiocitozã sub 500 celule nucleate/mm3 între care predominã mononuclearele şi care poate persista câteva sãptãmâni. Albuminorahia este cel mai frecvent normalã. Testele serologice utilizate pentru diagnostic sunt: RFC, HAI. Virusul poate fi evidențiat prin culturi. Nu existã metode rapide de diagnostic.

3. V. coriomeningitei limfocitare: în LCR existã de obicei sub 750 celule nucleate/ mm3 în mare majoritate limfocite. Glicorahia este uşor scãzutã. Virusul poate fi izolat în culturi din urinã, uneori şi mai târziu sau din LCR.

4. VHS tip 2: LCR are sub 500 celule nucleate/mm3, de obicei limfocite, glicorahia este normalã. Pentru diagnostic de certitudine se poate face PCR.

5. HIV: LCR cuprinde 20 – 300 limfocite/mm3, albuminorahia uşor crescutã, iar glicorahia uşor scãzutã.

COMPLICAȚII

Vindecarea se produce rapid şi complet. Rar pot apare consecințe îndepãrtate ca: cefalee persistentã, hipertensiune intracranianã, tulburãri psihice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie fãcut cu meningite cu lichid clar de alte etiologii: meningite bacteriene, mai ales cea tuberculoasã, fungice, iritative, alergice sau cu alte afecțiuni neurologice: tumori cerebrale, abcese cerebrale, leucemii sau reticuloze maligne cu determinãri meningiene.

PROGNOSTICUL

Prognosticul este în general favorabil. Prognostic sever au meningitele virale la imunodeprimați şi cele herpetice. Formele severe pot fi urmate de tulburãri neuropsihice evidente clinic şi electroencefalografic. Rareori poate apare hidrocefalie.

TRATAMENT

Tratamentul specific nu existã pentru enterovirusuri (experimental s-a utilizat disoxaril), arbovirusuri, v. urlian, v. coriomeningitei limfocitare. Pentru HSV tip 2 când însoțeşte primoinfecția genitalã, se utilizeazã acyclovir. În cazul infecției HIV se face tratament specific când CD4 sunt scãzute sub 500 celule/mm3.

Tratamentul adjuvant constã în administrarea de gamaglobuline la bolnavii cu agamaglobulinemie cu forme cronice de meningitã enteroviralã. La nou-nãscut s-a încercat folosirea gamaglobulinelor, transfuziilor şi administrarea de plasmã maternã cu rezultate incerte. În infecția cu virusul urlian se pot utiliza globulinele specifice hiperimune care previn apariția orhitei şi corticosteroizii.

Tratamentul edemului cerebral se face cu manitol, glicerol, corticosteroizi (glucocorticoizii sunt contraindicați în general, deoarece împiedicã clearence-ul viral).

Tratamenul simptomatic: antitermic, antialgic, antiemetic.

PROFILAXIE

Profilaxia specificã este eficientã în cazul infecției cu v. urlian prin vaccinare cu trivaccinul MMR (urlian, rubeolic, rujeolic). Vaccinarea se face dupã vârsta de un an, dar existã riscul de a face meningitã postvaccinalã, care apare la 11 – 60 de zile dupã administrarea vaccinului.

Profilaxia nespecificã constã în mãsuri de igienã individualã, alimentarã etc.

7.4.2. MENINGITELE BACTERIENE

ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

80% din meningitele bacteriene sunt determinate de trei agenți patogeni: Haemophillus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae.

În studiul Massachusetts (1962 – 1988) 40% din meningitele nosocomiale au fost determinate de bacterii. Mortalitatea a fost foarte ridicatã (35%).

În țãrile cu probleme sanitare meningitele sunt determinate de enterobacteriaceae (Salmonella spp.) care sunt de obicei grave.

Incidența agenților etiologici care determinã meningitele bacteriene variazã în funcție de vârstã şi statusul imun al gazdei.

Haemophillus influenzae determinã 45 – 48% din cazurile de meningitã purulentã în SUA. Mortalitatea este de 3 – 6%. Cel mai frecvent implicat (90%) este H. influenzae tip b capsulat

Cei mai afectați sunt copiii sub 6 ani (vârful incidenței fiind la 6 – 12 luni).. La adulți meningitele cu H. influenzae sunt asociate cu: sinuzitã, otitã medie, epiglotitã, pneumonie, diabet insulinodependent, alcoolism, splenectomie, traumatism cerebral, deficit imun (agamaglobuilinemie).

Neisseria meningitidis determinã meningite mai ales la copii şi adulții tineri. Meningococul determinã 14 – 20% din meningitele bacteriene.

Mortalitatea este de 10 – 13 %.

51% din meningitele cu meningococ sunt serogrup B şi apar în cazuri sporadice. Meningococul serogrup A şi C determinã epidemii de meningitã. Meningita cu meningococ serogrup Y se asociazã cu pneumonii.

Meningitele cu menigococ sunt mai frecvente la cei cu deficit de complement, fracțiunea terminalã (C5, C6, C7, C8, C9). Bolnavii cu disfuncție familialã de properdinã fac septicemie cu meningococ.

Streptococcus pneumoniae determinã 13 – 17% din totalul meningitelor. Mortalitatea este 19 – 26%.

Etiologia streptococicã este mai frecvent întâlnitã la adulți.

Existã 83 de serotipuri de pneumococ dintre care 18 produc bacteriemii şi pneumonii şi afecteazã meningele secundar. Meningitã secundarã cu pneumococ poate sã aparã în pneumonie, otitã medie, mastoiditã, sinuzitã, endocarditã.

Pneumococul determinã infecții severe la: splenectomizați sau cu asplenie, mielom multiplu, hipogamaglobulinemie, alcoolism, malnutriție, boalã cronicã de ficat, insuficiențã renalã, diabet insulinodependent.

Pneumococul reprezintã etiologia cea mai frecventã în cazul meningitelor posttraumatice cu fracturã de craniu şi pierderi de LCR.

Listeria monocytogenes determinã 2 – 3% din totalul meningitelor. Mortalitatea este de 22 – 29%.

90% din cazuri sunt determinate de serotipurile Ia, Ib, IVb.

Listeriile determinã meningite la nou-nãscuți, bãtrâni, alcoolici, neoplazici, imunodeprimați (transplant renal), diabet insulinodependent, boalã cronicã de ficat, boalã renalã cronicã, colagenoze, hemosiderozã.

Germenii din genul Listeria pot coloniza tractul genital şi rectul la gavide, determinând infecția nou-nãscutului.

Forme clinice: infecția precoce cu Listeria produce granulomatoza infantisepticum, iar infecția tardivă determinã meningitã în a doua – treia sãptãmânã de viațã.

Listeria monocytogenes poate determina meningite şi la bolnavii cu infecție HIV, dar mai rar decât ar fi de aşteptat. De asemenea poate produce meningitã şi la adulții sãnãtoşi dupã consum de alimente contaminate în condiții de anaciditate gastricã.

Streptococcus agalactiae determinã meningite la nou-nãscut. Ele reprezintă 3 – 6 % din totalul meningitelor. Mortalitatea este de 12 – 27%.

S. agalactiae poate fi izolat din tractul genital la 15 – 40% din femeile gravide, cronic, intermitent sau tranzitor. Riscul de transmitere la nou-nãscut depinde de mãrimea inoculului şi de numãrul de sedii materne din care poate fi izolat. Nou-nãscutul poate fi infectat şi de cãtre personalul medical contaminat.

În majoritatea cazurilor meningitele sunt determinate de S. agalactiae serotip III.

Meningita poate apare din prima sãptãmânã de viațã. La adulți, este favorizatã de: vârsta peste 60 ani, diabet insulinodependent, graviditate, boli cardiace, vasculite şi colagenoze, neoplazii, alcoolism, insuficiențã hepaticã, insuficiențã renalã, corticoterapie.

Bacilii aerobi gramnegativi care pot produce meningite sunt: Kebsiella spp., Escherichia coli, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp.

Meningitele cu bacili gramnegativi sunt favorizate de: traumatisme craniene, neurochirurgie, vârsta extremã (nou-nãscuți, vârstnici), imunodeficienți, septicemii cu gramnegativi, strongiloidozã sistemicã (larvele care migreazã transportã agenții enterici).

Tulpinile de E. coli care posedã antigen K1 sunt cele care determinã meningitã. Aceste tulpini colonizeazã rectul la 50% din gravide.

Stafilococi

Stafilococcus aureus produce 35% din meningitele care apar dupã traumatisme craniene şi intervenții neurochirurgicale. De asemenea, pot determina meningitã la bolnavii cu: shunt ventriculoperitoneal, sinuzitã, osteomielitã, pneumonie, diabet insulinodependent, alcoolici, insuficiențã renalã cronicã, hemodializați, neoplazici, toxicomani (droguri administrate i.v.).

Mortalitatea este 14 – 77%.

S. epidermidis determinã meningitã la bolnavii cu shunt ventriculoperitoneal.

Nocardia determinã meningite la bolnavii cu imunodepresie terapeuticã, neoplazici, dupã traumatisme cerebrale şi intervenții neurochirurgicale, la cei cu boli granulomatoase cronice (sarcoidozã).

Germenii anaerobi care determinã menigite provin din focare otice, sinusale, faringiene, abcese cerebrale, tumori maligne la nivelul capului şi gâtului, intervenții chirurgicale la nivelul capului şi gâtului, infecții ale plãgilor, posttraumatic, dupã intervenții neurochirurgicale.

De obicei, sunt asociați mai mulți germeni.

Propionibacterium acnes determinã infecții ale shunturilor ventriculoperitoneale.

Treponema pallidum poate fi izolatã din LCR în sifilisul primar, chiar seronegativ (3% din cazuri). Infecția sistemului nervos cu Treponema pallidum se numeşte neurosifilis şi are 4 forme de manifestare:

1. meningita sifiliticã care este mai frecventã în primii 2 ani de la infecție;

2. sifilisul meningovascular care apare la câteva luni sau ani (maximum 7 ani) de la infecție;

3. sifilisul parenchimatos care se manifestã prin paralizie generalã progresivã sau tabes dorsal şi care apare la 10 – 20 de ani de la infecție;

4. goma sifiliticã este rarã şi poate sã aparã în orice stadiu.

Frecvent, neurosifilisul se asociazã cu infecția HIV sau cu boala SIDA.

Borrelia burgdorferi poate afecta sistemul nervos în 10 – 15% din cazuri. De obicei, invazia SNC are loc rapid.

Etiologia maningitelor bacteriene în funcție **de vârstã**:

• la nou nãscut predominã, în ordine descrescândã: E. coli, Salmonella, Klebsiella,pneumococ, H. influenzae, streptococi din grupurile B şi C.

• la sugar şi copil predominã , în ordine descrescândã: meningococ, pneumococ, H. influenzae, enterobacterii, stafilococ, streptococ.

• La adult predominã: pneumococ, meningococ, stafilococ, streptococ.

PATOGENIE

Agenții microbieni determinã inițial colonizarea mucoaselor cu multiplicarea germenilor la poarta de intrare, apoi are loc trecerea lor în sânge (bacteriemia) şi apoi însãmânțarea meningelor.

Bacteriile patogene au anumite caractere de virulențã care le permit sã învingã mecanismele de apãrare ale gazdei la fiecare nivel: mucoase, sânge, meninge.

Colonizarea mucoaselor de cãtre germeni este dependentã de factorii de virulențã ai acestora şi de factorii de apãrare ai gazdei.

Factorii de virulențã ai germenilor sunt:

• **fimbrile (pili)** sunt prezente la meningococ precum şi la H.influenzae. Fimbrile realizeazã aderența la epiteliul nasofaringian. H. influenzae are douã tipuri de fimbrii a şi b. Tipul b favorizeazã aderența de epiteliul faringelui posterior, mai ales dupã infecții virale cu v. gripal A sau v. sincițial respirator.

• **capsula microbianã** este prezentã la H. influenzae tipul b şi la 18 serotipuri de pneumococ.

Proteaze care lizeazã Ig A de la nivelul mucoaselor.

Factorii de apãrare ai gazdei sunt:

• Integritatea epiteliului mucoaselor.

• Ig A secretorii. Uneori şi cantitãțile mari de Ig A serice pot bloca bacteriile, dar în cazul meningococului Ig A serice pot împiedica activitatea Ig G şi Ig M serice.

Bacteriemia din meningitele bacteriene este favorizatã, de asemenea, de o serie de factori de virulențã ai germenilor, din care un rol important are capsula microbianã. Aceasta inhibã activitatea fagocitarã a neutrofilelor şi împiedicã activarea complementului pe calea clasicã. Unele suşe de E. coli care prezintã antigenul de suprafațã K1 sunt foarte rezistente la fagocitozã. Aceste tulpini produc 84% din meningitele neonatale cu E. coli.

Mecanismul de apãrare care intervine în aceastã etapã este activarea complementului pe calea alternã.

Modalitatea prin care bacteriile **invadeazã meningele** nu este bine cunoscutã. Au fost emise mai multe ipoteze:

Existența unei bacteriemii intense,

Existența unor receptori specifici pentru bacteriile cu tropism meningian. Aceşti receptori au fost evidențiați la nivelul plexurilor coroide şi la nivelul capilarelor cerebrale.

Prin intermediul monocitelor circulante.

Creşterea permeabilității barierei hematoencefalice este caracteristicã meningitelor. Mecanismele prin care se produce sunt incomplet elucidate. Studii experimentale au evidențiat cã inocularea unor bacterii cu tropism meningian determinã creşterea activității pinocitare la nivelul endoteliului vascular şi lãrgirea joncțiunilor strânse dintre celulele endoteliale. Dupã administrarea experimentalã de lipopolizaharide din structura germenilor s-a observat creşterea nivelului interleukinei 1şi a TNF care cresc permeabilitatea BHE.

Dupã traversarea BHE, bacteriile trec în spațiul subarahnoidian unde capacitatea de apãrare a macroorganismului este scãzutã deoarece în acest spațiu activitatea complementului este micã şi existã puține imunoglobuline. Creşterea permeabilității pentru leucocite are un rol nefast în evoluția meningitei. În prezent se fac studii experimentale cu anticorpi monoclonali IB4 care se fixeazã pe receptorii leucocitari CD18 şi împiedicã migrarea leucocitelor în spațiul subarahnoidian.

Inflamația spațiului subarahnoidian care este leziunea specificã meningitei se datoreazã acțiunii bacteriene precum şi rãspunsului imun al gazdei.

Rolul principal în inițierea procesului inflamator la nivelul spațiului subarahnoidian din aceastã etapã îl au componentele peretelui bacterian. Prin distrugerea pneumococului de cãtre antibiotice se eliminã pãrți ale peretelui bacterian care accentueazã fenomenul inflamator. În cazul H. influenzae rolul principal îl joacã lipopolizaharidele din structura sa. Atât componentele peretelui bacterian cât şi lipopolizaharidele acționeazã prin intermediul unor mediatori: interleukina 1, TNF, unele prostaglandine (PGE2, prostaciclinã).

Factorii patogenici implicați din partea gazdei sunt prostaglandinele (PGE2, prostaciclina) interleukinele 1, 6, 8, TNF, factorul activator plachetar, proteinele 1 şi 2 inhibitoare ale macrofagelor, integrina leucocitarã (CD18), molecula 1 de adeziune leucocitarã endotelialã.

Simptomatologia meningitelor acute este determinatã de **creşterea presiunii intracraniene** care se face în principal prin apariția edemului cerebral. Mecanismele prin care apare edemul cerebral sunt:

Mecanismul vasogenic – creşterea permeabilității BHE

Mecanismul citotoxic realizat prin transvazarea celulelor mai ales a leucocitelor

Mecanismul interstițial realizat prin obstrucția fluxului LCR urmat de hidrocefalie.

Studiile experimentale au arãtat cã edemul cerebral este accentuat de endotoxinele germenilor gramnegativi, peptidoglicanii din peretele bacterian şi radicalii liberi de oxigen care acționeazã prin mecanism citotoxic. Administrarea de superoxidismutazã, desferoxaminã, catalazã, care sunt enzime antioxidante, reduce edemul cerebral.

Edemul cerebral şi procesul inflamator subarahnoidian determinã **alterarea fluxului sangvin cerebral** prin îngustarea sau trombozarea vaselor cerebrale. Aceasta este urmatã de ischemie şi infarct.

Studiile experimentale au evidențiat necesitatea menținerii unui debit vascular crescut în timpul tratamentului.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic la adulți şi copiii mari

Debutul este, de obicei, brusc cu cefalee intensã, frisoane, alterarea stãrii generale, vãrsãturi, febrã 39 – 40°C, sindrom meningean: redoare de ceafã, semenle Kernig şi Brudzinski. Rar, debutul se manifestã prin convulsii, tulburãri psihice sau comã.

Perioada de stare se instaleazã în a 2 – a sau a treia zi de boalã cu **cefalee** intensã, difuzã sau localizatã (frontalã, occipitalã), curbaturã, artralgii, hiperestezie cutanatã. **Sindromul meningean** este marcat: redoare de ceafã intensã, flexiunea capului pe trunchi fiind imposibilã, **semnele Kernig 1** (flexia trunchiului pe bazin nu este posibilã cu membrele inferioare întinse ci numai prin flexia gambelor pe coapse) şi **Kernig 2** (bolnavul în decubit dorsal nu poate ridica membrele inferioare la 90° fațã de bazin decât prin flectarea gambelor pe coapse) sunt prezente. Semnele **Brudzinski 1** (bolnavul în decubit dorsal la flectarea capului pe torace, flecteazã şi gambele pe coapse şi coapsele pe bazin) şi **Brudzinski 2** (flectarea uneia din coapse pe bazin produce şi flectarea celuilalt membru la bolnavul în decubit dorsal)sunt, de asemenea, prezente.

Pot apare **semne de disfuncție cerebralã**: confuzie, delir, alterarea stãrii de conştiențã de la letargie pânã la comã.

În 85% din cazuri sunt prezente: febra, cefaleea, sindromul meningean şi semnele de disfuncție cerebralã. Sindromul meningean marcat este prezent numai la 50% din cazuri. Absența semnelor Kernig şi Brudzinski nu infirmã diagnosticul de meningitã acutã.

Alte semne neurologice prezente în meningitã sunt: paraliziile nervilor cranieni: III, IV, VI, VII (care se datoreazã edemului cerebral şi a exudatului inflamator subarahnoidian), semne de focar, convulsii (care se datoreazã ischemiei corticale şi trombozelor vasculare), hemipareze. Rareori, poate sã aparã edem papilar ceea ce obligã la diagnostic diferențial cu alte afecțiuni neurologice.

Semnele de creşterea presiunii intracraniene sunt: comã, hipertensiune arterialã, bradicardie, paralizaia nervilor cranieni III.

Semne etiologice specifice care orienteazã diagnosticul pot fi:

Rash eritematos sau macular, ulterior peteşial şi apoi purpuric, mai ales la nivelul extremitãților apare în meningococemie, septicemie cu H. influenzae sau pneumococ la splenectomizați.

Pierdere cronicã de LCR prin fracturi de bazã de craniu sugereazã etiologia pneumococicã.

Prezența convulsiilor, a semnelor de focar rapid evolutive, ataxie, paralizie de n. cranieni, nistagmus sugereazã ca etiologie Listeria monocytogenes.

Tabloul clinic la nou-nãscut şi sugar

Nou – nãscutul nu are semne de sindrom meningian. Semnele sugestive pentru meningitã sunt: instabilitate termicã, letargie, țipãt encefalitic, iritabilitate, icter, vomã, diaree, tulburãri respiratorii, bombarea fontanelei anterioare (apare în faza avansatã de boalã), convulsii (la 40% din cazuri). Unul din cele mai sugestive semne este modificarea stãrii afective şi absența reacțiilor la stimuli externi.

Tabloul clinic la bãtrâni

Debutul este insidios mai ales la tarați (diabetici, boli cronice pulmonare şi cardiace), cu letargie, obnubilare, fãrã febrã, semnele menigiene sunt de obicei prezente. Uneori în antecedentele recente se evidențiazã: bronşitã, pneumonie, sinuzitã.

La **neutropenici** inflamația meningianã este mult diminuatã.

În meningitele **posttraumatice** se asociazã semnele meningiene cu cele traumatice.

La aceste ultime categorii: nou-nãscuți, bãtrâni, neutropenici, bolnavi cu traumatisme craniene, la orice modificare a stãrii de conştiențã trebuie suspectatã meningita bacterianã.

COMPLICAȚII

Complicațiile perioadei acute

1.Persistența sau reluarea infecției meningiene

Meningita se poate prelungi sau pot surveni reşute când tratamentul este inadecvat sau când se produce o suprainfecție cu ocazia efectuãrii puncției lombare. Aceasta se rezolvã prin instituirea unui tratament corespunzãtor.

Meningitele recidivante survin în mai multe reprize şi sunt legate de o alterare anatomicã a meningelor şi se rezolvã numai chirurgical.

2.Complicațiile mecanice care pot apare sunt cloazonarea (datoritã formãrii unor depozite de fibrinã care blocheazã comunicarea între diferitele pãrți ale spațiului subarahnoidian), supurațiile intracraniene, piocefalia, ventriculita, abcesul cerebral, meningita bazilarã.

Complicațiile tardive sunt reprezentate de: empiemul subdural, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni, hemiplegii, paraplegii, tulburãri ale auzului, ale vederii, atrofie opticã, hidrocefalie, tulburãri psihice şi de comportament.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazeazã pe date epidemiologice, clinice şi de laborator.

Diagnosticul de laborator cuprinde obligatoriu examenul LCR care, în meningitele acute bacteriene are urmãtoarele caracteristici:

Presiune crescutã datoratã edemului cerebral. Presiunea LCR poate creşte şi când existã focare supurative intracraniene sau în caz de hidrocefalie.

Pleiocitozã – 1000 – 5000 leucocite/mm3 cu predominanța neutrofilelor. Rareori pot predomina limfocitele în meningitele cu bacili gramnegativi la nou-nãscuți sau în meningitele cu listeria (în 30% din cazuri). Într-o meningitã bacterianã numãrul scãzut de leucocite indicã un rãspuns inflamator redus, deci un prognostic sever.

Glicorahia este scãzutã sub 40 mg/ dl, raportul glucozei serice/ glucoza LCR este scãzut sub 0,3.

Proteinorahia este crescutã, având valori de 100 – 500 mg/dl. Rareori la nou – nãscut, la debutul bolii sau la imunodeprimați proteinorahia este normalã.

Lactatul în LCR are valori crescute peste 35 mg/ dl, dacã bolnavul nu a primit antibiotice.

Frotiul sedimentului (care este obținut prin centrifugarea LCR extras prin puncția lombarã) se coloreazã Gram pentru evidențierea germenilor. Aceasta permite orientarea etiologicã rapidã în 60-90% din cazuri. ªansa de a evidenția germenele variazã: 86 % pentu pneumococ, 75% pentru H. influenzae şi meningococ, 50% pentru germenii gram negativi, sub 50% pentru Listeria. De asemenea şansele de identificare a germenilor pe frotiu scad sub 50% în cazul unor tratamente antibiotice prealabile.

Culturile pe medii uzuale pun diagnosticul etiologic de certitudine în 70- 85% din cazuri.

Teste rapide de diagnostic: contraimunelectroforeza este utilã în meningitele cu meningococ, pneumococ, Haemophillus, streptococi, E. coli K1 sau teste de aglutinare: **coaglutinare stafilococicã** şi **latex aglutinare** pentru Haemophillus, pneumococ, meningococ, E. coli K1, streptococi din grupul B. Contraimunelectroforeza are sensibitate de 50- 95%, iar testele de aglutinare au specificitate de aproape 100%.

Testul Lymulus polyphemus este util pentru evidențierea endotoxinei germenilor gramnegativi.

PCR (Polymerase chain reaction) este utilã pentru evidențierea acizilor nucleici ai meningococului şi listeriei.

Examenele radiologice: CT cerebral este indicat pentru diagnosticul diferențial al meningitei cu procese cerebrale înlocuitoare de spațiu şi pentru evidențierea eventualelor complicații dupã meningitã, mai ales la nou-nãscuți cu meningitã cu gramnegativi. **Radiografie de craniu** vizualizeazã eventualelor fracturi de bazã de craniu.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu: meningitele de altã etiologie (virale, tuberculoase), reacțiile meningiene (din pneumonii, tifos exantematic, febrã tifoidã), reacții de vecinãtate (în abcesele şi tumorile cerebrale, sinuzite, otomastoidite), meningismul (din anginele virale, scarlatinã, dizenterie, mononucleoza infecțioasã), hemoragiile meninee, tumorile meningocerebrale, tetanos, spondilite.

PROGNOSTIC

Prognosticul actual în meningitele bacteriene este mult îmbunãtãțit. Mortalitatea a scãzut de la 50-100% la 20-30%.

Factorii de prognostic sever sunt: vârsta (sugari, nou nãscuți,bãtrâni), bolile subiacente (hepatopatii cronice, insuficiențã renalã, imunodepresie, splenectomizați), tipul germenilor (bacilii gramnegativi), prezența unui focar infecțios sau a unei complicații, întârzierea diagnosticului şi a tratamentului.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic constã in antibioterapie.

Principii de tratament:

Antibioticele alese trebuie **sã traverseze BHE şi sã pãtrundã în LCR.** Betalactaminele trec greu BHE integrã, dar trec foarte uşor prin BHE inflamatã. Ele trverseazã BHE prin vezicule de pinocitozã şi prin joncțiunile intercelulare lãrgite.

Factorii care favorizeazã trecerea BHE sunt: liposolubilitatea crescutã, greutatea molecularã scãzutã, legare scãzutã de proteinele serice, grad mic de ionizare.

Activitatea antibacterianã trebuie sã fie **puțin influențatã** de procesul inflamator. De exemplu, acumularea lactatului datorat metabolismului bacterian scade activitatea aminoglicozidelor. Proteinorahia crescutã scade activitate antibioticelor care se leagã în proporții crescute de proteine.

Plexurile coroide pot transporta medicamentele printr-un proces activ sau le pot neutraliza, transformându-l în metabolit inactiv.

Efectul bactericid se obține când în LCR concentrația antibioticului este de 10 ori mai mare decât concentrația minimã bactericidã (CMB), deoarece întotdeauna în meningite existã o stare de imunodepresie.

Antibioticele utilizate trebuie sã fie **active** pe germenul implicat sau presupus implicat.

25% din suşele de **H. influenzae** sunt rezistente la betalactamine prin producerea de betalactamazã. De asemenea, 50% din suşele de Haemophylus sunt rezistente la cloamfenicol. De aceea tratamentul de elecție este cu **cefalosporine de generația a III-a**: ceftriaxonã, ceftazidim, ceftizoxim. Deoarece H. influenzae este principalul germen implicat în meningitele purulente la copil, tratamentul empiric al acestora se face cu cefalosporine de generația a III-a.

Meningococul este în marea majoritate a cazurilor sensibil la **penicilinã G şi ampicilinã**. Tratamentul ideal rãmân şi în acest caz, cefalosporinele de generația a III-a (**ceftriaxonã**).

Pneumococul are numeroase tulpini rezistente la penicilinã, de aceea tratamentul indicat este o **cefalosporinã** de generația a II-a sau a III-a. Au apãrut tulpini rezistente şi la cefalosporine, astfel cã este necesarã testarea sensibilitãții tulpinii izolate (antibiograma). În cazul rezistenței se utilizeazã vancomicinã asociatã eventual cu rifampicinã sau meropenem.

În cazul **Listeriei monocytogenes** existã o discordanțã între sensibilitatea la antibiotice in vivo şi in vitro. De exemplu, in vitro listeria este foarte sensibilã la cefalosporine de generația a III-a. vancomicinã, cloramfenicol, dar în vivo nu este sensibilã. Este indicat tratamentul cu **ampicilinã** şi **gentamicinã**, iar în cazul celor alergici la betalactamine se poate folosi **cotrimoxazolu**l. Antibioticul de rezervã rãmâne meropenemul.

În menigitele cu **S. agalactiae** este indicat tratamentul cu **ampicilinã** şi **gentamicinã** sau **cefalosporine de generația a III**-a sau **vancomicinã** (la cei alergici la ampicilinã).

În cazul meningitelor cu **bacili gramnegativi aerobi**, este indicat tratamentul cu **cefotaximã**, mai ales la nou-nãscut, pentru cã nu se excretã în bilã şi nu are efect asupra florei intestinale şi se leagã puțin de proteinele plasmatice. Pentru **Pseudomonas** se utilizeazã **ceftazidima** asociatã eventual cu un **aminoglicozid**. Se mai pot utiliza aztreonamul, meropenemul, fluorochinolonele. Flurochinolonele nu trebuie utilizate ca antibiotice de primã intenție datoritã activitãții scãzute pe Listeria.

Antibioticele indicate în meningita cu **stafilococ auriu** sunt: **oxacilinã** sau **nafcilinã** asociate eventual cu **rifampicinã**. Vancomicina este antibiotic de rezervã. În meningitele cu stafilococi coagulazo-negativi, care apar de obicei la bolnavii cu shunturi ventriculoperitoneale, este necesarã schimbarea shuntului şi se administreazã vancomicinã asociatã, eventual, cu **rifampicinã**.

Infecția shunturilor ventriculare necesitã efectuarea de culturi din rezervor sau prin ventriculostomã. Antibioticoterapia se face în funcție de rezultatele culturii, iar administrarea se face direct în shunt. Se utilizeazã, de obicei, vancomicinã sau gentamicinã în ventriculostomã asociate cu betalactamine parenteral. De rezervã, rãmâne teicoplanina. Concomitent vor fi schimbate toate componentele shuntului şi va fi creatã o ventriculostomã pentru analize, drenaj şi tratament.

Durata tratamentului antibiotic trebuie individualizatã. În meningitele cu menigococ se administreazã penicilinã 7 zile. În meningitele cu pneumococ tratamentul dureazã 14 zile, în cele cu Listeria sau streptococi din grupul B, 14 – 21 zile, iar în cazul germenilor gramnegativi, pânã la 3 sãptãmâni.

Tratamentul nespecific constã în tratament antiinflamator şi de scãdere a tensiunii intracraniene.

Tratamentul antiinflamator are drept scop reducerea inflamației în spațiul subarahnoidian, care chiar în cazul unui tratament antibiotic corect, poate duce la deces. Se administreazã înainte sau concomitent cu antibioticele pentru a contracara rãspunsul inflamator secundar degradãrii bacteriene (produşi ai peretelui bacterian). Se foloseşte **dexametazonã** 0,15 mg/Kg la 6 ore timp de 4 zile. Reacțiile adverse posibile ale dexametazonei sunt hemoragiile digestive.

De asemenea se administreazã pentoxifilinã care scade secreția de TNF indusã de endotoxine şi lipopolizaharide, scade activitatea proinflamatorie a interleukinei 1 şi TNF. S-a încercat administrarea de anticorpi monoclonali IB4 care blocheazã receptorii leucocitari CD18, scãzând astfel amplitudinea procesului inflamator.

Scãderea tensiunii intracraniene este obligatorie când presiunea creşte peste 20 mmHg (mãsuratã cu un dispozitiv intracranian special). Aceasta se poate obține prin ridicarea capului la 30° sau prin hiperventilație, care menține PaCO2 sub 30 mmHg, ceea ce duce la vasoconstricție şi scãderea volumului cerebral. Existã, însã, riscul de ischemie cerebralã. De obicei se utilizeazã agenții hiperosmolari (manitol 20%), corticosteroizii, iar în cazul eşecului tratamentului menționat anterior se administreazã doze mari de barbiturice, care însã sunt cardiotoxice. În cazul intubãrii traheale cu aspirație existã un reflex vasomotor de creştere a presiunii intracraniene care poate fi blocat cu lidocainã i.v.

PROFILAXIE

Chimioprofilaxia este indicatã în urmãtoarele situații:

Contacții bolnavilor cu meningitã cu H. influenzae – rifampicinã 20mg/Kg, 4 zile,

Contacții bolnavilor cu meningitã cu menigococ – rifampicinã 600mg la 12 ore, 2 zile, pentru adulți şi 10mg/Kgcorp, 2 zile la copii, sau ciprofloxacinã 500 – 750 mg în dozã unicã sau ceftriaxonã la gravide,

Contacții bolnavilor cu meningită cu pneumococ – rifampicină 10mg/Kg corp la 12 ore, 2 zile,

La gravidele colonizate cu S. agalactiae sau cu ruptură de membrane, febră intrapartum, naşteri multiple, se administrează ampicilină 2g inițial, apoi 1 —2 g la 4 – 6 ore sau penicilină 5 000 000 u la 6 ore sau în caz de alergie la betalactamine clindamicină i.v. sau eritromicină.

Imunoprofilaxia este posibilă pentru:

H. influenzae b – cu vaccin capsular polizaharidic care asigură o protecție de 90%. Se face la copiii între 18 şi 71 luni (nu este eficient la copiii mari). Există produse comerciale care asociază vaccinul antihaemophillus cu cel antidifteric şi antimeningococic. Peste vârsta de 5 ani sunt vaccinați numai copiii cu risc crescut: asplenie, siclemie, neoplazii.

Meningococ – se utilizează vaccin capsular polizaharidic poliantigenic (pentru serogrup A, C, Y şi W135). Este indicat la copiii peste 2 ani. Protecția este parțială pentru serogrupul B. Este indicat în cazul deficitului de complement, fracțiunea terminală, defictului de properdină, asplenie, călătorie în zonă endemică sau la recruți.

Pneumococ – se foloseşte vaccin cu 23 de valențe. Este indicat peste vârsta de 2 ani la grupele de risc: vârsta peste 65 ani, diabet, insuficiență cardiacă, hepatopatii cronice, insuficiență renală, asplenie, mielom multiplu, sindrom Wiskott – Aldrich, fistulă LCR, infecție HIV, călătorie în zone endemice.

7.4.3. MENINGITE CRONICE

DEFINIȚIE

Meningitele cronice sunt meningitele în care persistă peste 4 săptămâni semnele clinice: febră, cefalee, letargie, confuzie, greață, vărsături, redoare de ceafă, precum şi LCR modificat: proteinorahie crescută, pleiocitoză, de obicei, cu predominență limfocitară şi uneori glicorahie scăzută.

În practică, pacienții sunt în general tratați în intervalul de 4 săptătmâni, astfel că evoluția este favorabilă şi nu sunt îndeplinite criteriile de definire.

ETIOLOGIE

a. Infecțioasă

Meningite cu: Acanthamoeba, Angilostrongylus cantonensis, Bruceloză, candidoză, coccidioidomicoză, criptococoză, histoplasmoză, b. Lyme, sporotricoză, sifilis, tuberculoză.

Leziuni de focar cu meningite secundare: actinomicoză, blastomicoză, coemurosis, cisticercoză, aspergiloză, nocardioză, schistostomiază, toxoplasmoză.

Encefalite cu meningite secundare: tripanosomiază, citomegalovirus, enterovirus la hipogamaglobulinemici, rujeolă, rabie, encefalite virale.

b. Noninfecțioasă: b. Behçet, meningita limfocitară cronică benignă, angeită granulomatoasă, neoplasme, sarcoidoză, uveomeningoencefalită, de etiologie necunoscută

Anamneza este importantă în evidențierea afecțiunilor anterioare care se pot complica cu meningită.

Meningita cronicã trebuie diferențiatã de meningitele acute recurente. Acestea din urmã au perioade de sãnãtate.

TABLOU CLINIC

Examenul obiectiv evidențiazã:

Leziuni cutanate sugestive pentru diagnostic: noduli subcutanați, abcese care apar în: criptococozã, sarcoidozã, acanthamoeba, blastomicozã, sifilis, metastaze neoplazice.

Leziuni oculare: tuberculi coroidieni (în tuberculozã), granuloame sarcoidotice, uveitã, edem papilar.

Hepatomegalie- evidențiazã leziuni hepatice care pot fi identificate prin puncție-biopsie hepaticã.

Examenul neurologic este uneori sugestiv: afectarea mai multor nivele ale nevraxului orienteazã cãtre metastaze neoplazice, semne de hidrocefalie apar în meningita tuberculoasã, sarcoidozã, tumori coroidiene, prezența de neuropatii periferice orienteazã cãtre b. Lyme sau sarcoidozã.

7.4.3.1. MENINGITA TUBERCULOASÃ

Meningita TBC la tineri se asociazã cu tuberculozã activã, sistemicã progresivã. Afectarea SNC se face pe cale hematogenã. Semnele clinice sugereazã afecțiunea tuberculoasã. Radiografia pulmonarã evidențiazã semne de granulie. IDR la PPD este inițial negativã, ulterior devine pozitivã. Diagnosticul se bazeazã pe evidențierea bacilului Koch din biopsii sau culturi extraneuronale (biopsie hepaticã) sau prin culturi din LCR.

La adulți, afectarea SNC se realizeazã prin ruptura unui focar tuberculos parnchimatos în spațiul subarahnoidian, în cadrul unei tuberculoze cronice. De obicei, examenul clinic, radiologic şi culturile extraneurale sunt negative. IDR la PPD este pozitivã doar la 40% din cazuri. Diagnosticul se bazeazã pe culturile din LCR. Semnele neurologice care orienteazã cãtre etiologia tuberculoasã sunt parezele de nervi cranieni, prezente la 30 – 70% din bolnavi. Semnele clinice se instaleazã insidios, iar bolnavul se prezintã la medic dupã 2 sãptãmâni de evoluție.

Examenul LCR evidențiazã pleiocitozã limfocitarã: 100 – 500 celule/mm3, proteinorahie intens crescutã, glicorahie scãzutã.

Pe frotiul efectuat din sedimentul de LCR se pot evidenția celule monocitoide activate şi rareori celule Langhans. La debutul bolii, pot predomina neutrofilele. Datoritã cantitãții mari de fibrinã care existã în LCR se formeazã, în eprubeta în care este recoltat lichidul, o peliculã la suprafațã unde se concentrazã germenii, denumitã "vãlul miresei".

Culturile din LCR sunt pozitive în 35 – 85% din cazuri, iar culturile din sputã sunt pozitive în 10 – 50% din cazuri.

Creşterea adenozindesaminazei în LCR este sugestivã pentru etiologia tuberculoasã (mai poate fi prezentã în sarcoidozã şi limfomatozã). Se mai pot face cromatografie în gel pentru evidențierea acidului tuberculostearic din structura micobacteriilor sau PCR pentru evidențierea ADN-ului bacilului Koch.

Tratamentul este obligatoriu cu 4 tuberculostatice: hidrazidã + rifampicinã + pirazinamidã + etambutol, timp de 6 luni. Dupã 2 luni, trebuie fãcutã antibiogramã. Se asociazã obligatoriu vitaminoterapie (vitamina B6) pentru profilaxia reacțiilor adverse ale tratamentului.

7.4.3.2. MENINGITA CU CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS

Este cea mai freventã formã de meningoencefalitã subacutã sau cronicã. Ea apare pe fondul unei imunodepresii celulare marcate: SIDA, limfom Hodgkin, limfosarcom, corticoterapie prelungitã.

Debutul este asemenãtor cu al unei tumori cerebrale, cu semne de hipertensiune intracranianã, asociatã cu febrã.

Examenul LCR evidențiazã pleiocitozã limfocitarã: 40 – 400 celule/mm3, glicorahie scãzutã în 55% din cazuri. Parazitul se evidențiazã pe frotiul din sediment prin colorare cu tuş de China. În 85% din cazuri se poate evidenția antigenul capsular atât în LCR cât şi în ser. Cultura este obligatorie pentru diagnostic şi este pozitivã în 3/4 din cazuri. Testele serologice negative nu exclud aceastã etiologie. Pentru susținerea diagnosticului se pot face culturi din LCR, urinã, sputã, scaun, sânge.

7.4.3.3. BOALA LYME

Boala Lyme este determinatã de Borellia burgdorferi.

În fazele inițiale ale bolii existã un rash cutanat caracteristic- eritem cronic migratoriu (vezi şi Boala Lyme).

Boala neurologicã apare la 4 sãptãmâni dupã infecție şi se manifestã prin cefalee, paralizii de nervi cranieni (mai ales nervul facial), neuropatii periferice.

Examenul LCR evidențiazã pleiocitozã limfocitarã precum şi prezența anticorpilor specifici. În zonele endemice, toatã populația are anticorpi specifici în ser.

7.4.4. OPORTUNITATEA PUNCTIEI LOMBARE IN MONITORIZAREA TRATAMENTULUI MENINGITELOR

Conf. Dr. Madelena Drăgan

Diagnosticul precoce şi instituirea tratamentului adecvat sunt esențiale în evoluția meningitei acute. Diagnosticul de meningită bacteriană este confirmat prin examenul LCR şi identificarea agentului etiologic prin culturi sau detectare antigenică. Evaluarea inițială include obligatoriu hemocultura şi hemoleucograma, deoarece 70 – 85% dintre pacienții cu meningită bacteriană vor prezenta o hemocultură pozitivă.

Puncția lombară trebuie efectuată ori de câte ori se suspectează meningita bacteriană.

Contraindicațiile imediate ale puncției lombare includ:

1. prezența semnelor de hipertensiune intracraniană, altele decât bombarea fontanelei, de exemplu, paralizia perechilor III sau VI de nervi cranieni cu o diminuare a nivelului conştienței sau, hipertensiune şi brahicardie cu modificări ale funcției respiratorii;

2. compromiterea severă a funcției cardiopulmonare necesitând manevre promte de resuscitare sau la pacienții la care aşezarea în poziție de efectuare a puncției lombare poate compromite ulterior funcția cardiopulmonară;

3. infecții cutanate la nivelul locului de puncție lombară.

Trombocitopenia este o contraindicație relativă pentru puncția lombară imediată. Puncția lombară este indicată la un pacient cu semne de coagulare intravasculară diseminată sau peteşii, dar poate fi întârziată la pacienții imunocompromişi cu trombocitopenie cronică şi efectuată după transfuzia de masă trombocitară.

Dacă puncția lombară este întârziată din una din cauzele de mai sus, hemocultura coroborată cu testele de detectare antigenică se vor efectua de urgență, iar terapia empirică trebuie imediat începută pentru supoziția de meningită cu acoperirea agenților etiologici întâlniți mai frecvent la vârsta pacientului şi în funcție de starea de imunitate a organismului, până la efectuarea unei puncții lombare în condiții de siguranță. Puncția lombară va putea fi efectuată după scăderea presiunii intracraniene şi după excluderea cu ajutorul tomografiei computerizate a unui abces cerebral.

Abordarea terapeutică a pacientului cu suspiciune de meningită bacteriană depinde de evaluarea semnelor de hipertensiune intracraniană.

1. În **meningita cu debut sub 24 ore şi evoluție rapid progresivă**:

a) în absența semnelor de hipertensiune intracraniană se efectuează puncția lombară şi se instituie antibioticoterapia **în primele 30 – 60 minute de la prezentare, pe baza examenului LCR.**

b) în prezența semnelor de hipertensiune intracraniană sau a semnelor neurologice focale, se administrează antibiotice, fără efectuarea puncției lombare şi înaintea tomografiei computerizate, cu tratamentul simultan al hipertensiunii intracraniene, **în primele 30 – 60 minte de la prezentare.**

1. În **meningita cu evoluție subacută prelungită, cu debut în urmă cu 1 – 7 zile**:

a) în prezența cefaleei unilaterale, edemului papilar, altor semne de hipertensiune intracraniană care sugerează o leziune focală ca: abces cerebral sau epidural, empiem subdural, antibioticoterapia va fi începută înaintea efectuării puncției lombare şi tomografiei computerizate, **în primele 2 ore de la prezentare**;

b) în absența semnelor de hipertensiune intracraniană, se efectuează puncția lombară şi se instituie antibioticoterapia **în primele 2 ore de la prezentare, pe baza examenului LCR**;

c) la pacienții semicomatoşi sau comatoşi, se instituie antibioticoterapia înaintea obținerii rezultatelor examenului LCR, **în primele 2 ore de la prezentare.**

Forma de m	Presiune	Leucocite /mm3	Proteine (mg/dl)	glucoză
Meningită acută bacteriană	Obişnuit crescută	100 – 60 000, de obicei câteva mii, cu predominența PMN	100 - 500	Scăzută față de glucoza sangvină, de obicei < 40 mg/dl

Meningită bacteriană parțial tratată	Normală sau crescută	1 – 10 000, de obicei predomină PMN, dar pot predomina mononuclearele dacă durata tratamentului anterior a fost mare	100	Scăzută sau normală
Meningită tuberculoasă	De obicei crescută, dar poate fi şi scăzută	10 – 500, inițial domină PMN, dar ulterior predomină limfocitele	100 - 500	< 50 mg/dl, cu hipoglicorahie în absența instituirii tratamentului
Sifilis (acut) şi leptospiroză	Obişnuit crescută	200 – 500, predomină limfocitele	50 - 200	În general normală
Meningită virală sau meningo- encefalită	Normală sau uşor crescută	Rareori peste 1000, cu excepția encefalomielitei Easternequine în care ating valori de 20 000, inițial şi tranzitor sunt crescute PMN, apoi se înregistrează predominența mononuclearelor	50 - 200	În general normală, dar poate fi şi scăzută la < 40 mg/dl în unele boli virale şi în special în oreion (la 15 – 20% din cazuri)
Meningită fungică	Obişnuit crescută	25 – 500, predomină mononuclearele, după creşterea inițială tranzitorie a PMN	25 - 500	< 50 mg/dl, cu accentuarea hipoglicorahiei în absența terapiei
Amoebiază	Crescută	500 – 20 000, predomină PMN	50 - 100	Normală sau uşor scăzută
Abces cerebral	Obişnuit crescută	10 – 200; rareori LCR acelular; predominență limfocitară; dacă abcesul se rupe în ventricul domină PMN şi numărul leucocitelor poate depăşi 100 000	75 - 500	Normală, dacă abcesul nu se rupe în sistemul ventricular

Caractzeristicile LCR normal la nou-născut sunt diferite față de alte grupe de vârstă:

1) nivelul proteinorahiei este ridicat:

• nou-născut la termen: 90 mg/dl (20 – 170)

• nou-născut prematur: 115 mg/dl (65 – 150)

2) nivelul glicorahiei este scăzut:

nou-născut la termen: 52 mg/dl (34 – 119)

nou-născut prematur: 50 mg/dl (24 – 63)

3) raportul glicorahie/glicemie este scăzut:

nou-născut la termen: 51%

nou-născut prematur: 75%

4) numărul mare al leucocitelor în LCR:

nou-născut la termen: 7 µl (0 – 32)

nou-născut prematur: 8 µl (0 – 29)

5) proporția mare de polinucleare: neutrofile 57 – 61%.

De asemenea, prematurii cu hemoragie intraventriculară dezvoltă proteinorahie ridicată, nivele crescute de leucocite în LCR şi hipoglicorahie.

În majoritatea cazurilor, în meningita neonatală bacteriană, LCR evidențiază: glicorahie < 30 mg/dl, glucoză în LCR/glucoză în sânge < 0,2 – 0,3, proteinorahie > 200 mg/dl, numărul leucocitelor > 1000/mm3, cu predominența neutrofilelor (75 – 95%), colorație gram pozitivă în 80 – 90% din cazuri.

Datele de laborator din LCR la nou-născut trebuie interpretate cu multă grijă. Uneori, putem găsi valori ale proteinorahiei de peste 150 mg/dl la nou-născuți sănătoşi, dar şi invers, putem avea valori normale sau modificate nesemnificativ ale proteinelor, glucozei şi leucocitelor în LCR în prezența unei meningite severe.

Aproximativ 20% din pacienții cu meningită bacteriană acută au un număr relativ scăzut de leucocite în LCR (< 250/mm3); absența pleiocitozei poate fi observată în cazurile de meningită severă şi este un semn de prognostic nefavorabil.

Pleiocitoza cu predominență limfocitară poate apărea în meningita **bacteriană** acută în stadiul precoce al bolii; invers, pleiocitoza cu neutrofilie poate fi întâlnită la 20 – 40% din cazurile de meningită acută **virală** în stadiul precoce. Virajul spre predominență limfocitar – monocitară în meningita virală poate întârzia 12 – 24 ore.

Numărul leucocitelor în LCR variază de la sub 100/mm3 în cazul meningitelor cu streptococ grup B, la peste 1000/mm3, cu mare frecvență în cazul celor cu bacilii gramnegativi, cu predominența neutrofilelor (peste 70 – 90%).

Colorația gram a sedimentului LCR este pozitivă la 85% din meningitele cu streptococ grup B şi la 78% din cele cu germeni gramnegativi. Culturile ca şi colorația gram la toate probele LCR sunt obligatorii, deoarece în special la meningitele cu streptococ grup B, ele pot fi pozitive în prezența unei citologii normale (< 25/mm3) şi a unei proteinorahii normale (< 200 mg/dl).

Colorația gram este pozitivă la 70 – 90% din cazurile de meningită, în funcție de mărimea inoculului bacterian. Colorația gram este pozitivă doar la 25% din pacienții care au sub 103 unități formatoare de colonii (CFU) bacteriene / ml, dar este pozitivă la 60% din cei cu 103 – 105 CFU/ml şi la 95% din cei cu peste 105 CFU/ml.

Când colorația gram este negativă, o colorație acridin orange care evidențiază ADN-ul bacterian, poate arăta morfologia bacteriană.

În ciuda identificării cocilor grampozitivi sau gramnegativă sau a cocobacililor pleiomorfi, tratamentul nu va fi modificat pe baza rezultatelor colorației, ci va rămâne empiric până când

microorganismul este identificat prin cultură. Meningitele cu culturi negative sugerează **pretratamentul antibiotic, infecțiile cu M. hominis, U. urealyticum, Bacteroides fragilis, abcesul cerebral** sau infecția cu **enterovirusuri** sau cu **virus herpes simplex.**

Meningita bacteriană parțial tratată

Colorația gram şi culturile din LCR sunt frecvent negative la pacienții ce au urmat un **pretratament antibiotic**, putând conduce la **stabilirea eronată a diagnosticului de meningită virală**. Colorația gram a sedimentului LCR este pozitivă şi la **mai puțin de 60%** din meningitele parțial tratate, iar capacitatea de creştere a microorganismelor este ascăzută, în special cea a meningococului. Nu sunt modificate semnificativ glicorahia, proteinorahia şi numărul neutrofilelor în LCR şi nici nu este afectat rezultatul metodelor de **detectare antigenică din LCR**.

La un pacient care a urmat un pretratament antibiotic şi la care colorația gram şi culturile din LCR sunt negative, cu proteinorahie crescută, glicorahie scăzută şi pleiocitoză cu neutrofilie, **diagnosticul diferențial** al acestui profil LCR trebuie să includă: un focar supurativ de infecție **parameningean** – epidural, subdural sau abces cerebral – sinuzită, mastoidită, tromboflebită, osteomielită craniană, endocardită şi infecții de tract de sinus dernal.

Contraimunoelectroforeza (CIE) şi **aglutinarea particulelor de latex** (mai sensibilă decât CIE) pot decela antigenele de streptococ grup B, H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis în LCR când colorația gram şi culturile au devenit negative datorită pretratamentului antibiotic. Nici aceste teste nu sunt însă suficient de sensibile, astfel că un rezultat negativ nu poate exclude etiologia bacteriană. În această situație, pentru precizarea etiologiei bacteriene sunt utile **testul cu lizat de limulus** şi **concentrația acidului lactic în LCR**. O creştere a nivelului lactatului peste 35 mg/dl este evocatoate de meningită bacteriană. Testul pozitiv cu lizat de limulus indică infecția cu germeni gramnegativi.

Ecografia craniană sau **tomografia computerizată cu substanță de contrast** pot fi utile în diagnosticul **ventriculitei** şi **abcesului cerebral.** Tomografia computerizată este indicată în următoarele situații: semne de hipertensiune intracraniană, deficite neurologice focale, febră prelungită în timpul antibioticoterapiei, creşterea circumferinței craniene, în leziuni parenchimatoase sau parameningiene supurative.

Antibioticoterapia inițială

Tratamentul meningitelor neonatale va include terapia de susținere generală şi terapia specifică cu antibiotice eficace atât împotriva germenilor **grampozitivi**, cât şi a celor **gramnegativi**, până la identificarea agentului etiologic. Tratamentul va fi continuat minimum **3 săptămâni**, până la normalizarea completă a LCR şi negativarea culturilor.

Suspiciunea clinică de meningită bacteriană **neonatală** trebuie să fie asociată cu supoziția etiologiei frecvent întâlnite – streptococ grup B, Listeria monocytogenes, enterococ, bacili gramnegativi, iar terapia empirică trebuie să includă ampicilina asociată cu un aminoglicozid sau cu cefalosporine de generația a III-a.

Terapia inițială a meningitelor neonatale cu ampicilină asociată cu cefalosporine de generația a III-a nu s-a dovedit a fi mai eficace decât terapia cu ampicilină asociată cu aminoglicozid.

Cefalosporinele de generația a III-a nu trebuie utilizate ca agent unic în terapia inițială a meningitelor neonatale, datorită activității lor reduse pe enterococi şi Listeria monocytogenes.

În cazul în care colorația gram a sedimentului LCR şi cultura confirmă agentul cauzal ca fiind **streptococul grupB**, penicilina G în doză de 70 000 U/Kg, i.v., la fiecare 8 ore este optimală. Dozele recomandate pentru nou-născut în prima săptămână de viață sunt de 200 000 – 250 000 U/Kg/zi i.v. eventual i.m., divizate în 3 prize la 8 ore interval, iar pentru nou-născutul peste vârsta de 1 săptămână, 250 000 U(Kg/zi, divizate în 6 prize la 4 ore interval.

Răspunsul la tratament apare de obicei în primele 24 – 48 ore, iar durata minimă a tratamentului este de 14 zile, mai prudent prelungită la 21 ztile. **Examenul LCR** trebuie efectuat în decurs de **48 ore de la începerea tratamentului**, deoarece peste 90% din culturi sunt sterile în primele 36 ore. Infecția persistentă este datorată inoculului masiv sau toleranței streptococului grup B. În aceste cazuri se recomandă asocierea cu gentamicină, pe o durată de 2 – 3 săptămâni. Nesterilizarea LCR în primele 48 ore mai poate semnifica empiem subdural, abces cerebral, ventriculită, tromboză supurativă de sinus dural sau doză insuficientă de antibiotic bactericid.

În meningita neonatală cu **Listeria monocytogenes**, colorația gram a frotiului din LCR este adeseori negativ, dar culturile sunt pozitive. Listeriile pot fi confundate cu streptococii grup B sau cu difteroizii şi considerate contaminare de pe piele. Extrem de sugestivă este hemoliza beta clară pe sânge-agar şi motilitatea.

Terapia **de elecție** este ampicilina administrată i.v. în doză de 100 – 300 mg/Kg/zi, divizată în 3 – 4 prize, la 6 – 8 ore interval, asociată în cazurile severe cu gentamicină i.v., în doză de 7,5 mg/Kg/zi, divizată în 3 prize la 8 ore interval. Combinația de ampicilină cu cotrimoxazol poate fi la fel de eficientă sau chiar mai eficace decât ampicilina cu aminoglicozid. La pacienții alergici la penicilină se poate administra cu succes ca tratament alternativ, cotrimoxazolul, care este bactericid şi realizează nivele înalte în LCR. Durata minimă a tratamentului este de 2 săptămâni, mai prudent 3 – 6 săptămâni. Mortaliatea la nou-născut este de 33 – 100%, dar se înregistreză supraviețuiri la 100% din cazurile cu glicorahie normală.

În **meningitele cu bacili gramnegativi**, colorația gram inițială poate fi negativă la **50%** din bolnavi şi la aceştia este utilă determinarea **acidului lactic în LCR** şi efectuarea testului cu **lizat de limulus**. Dacă în LCR se evidențiază bacili gramnegativi, este indicată **asocierea** unei cefalosporine de generația a III-a cu un aminoglicozid. Enterobacteriaceaele au devenit din ce în ce mai rezistente la ampicilină, iar noile cefalosporine au aici o foarte bună indicație. **Cefotaxima** şi **ceftazidima** sunt antibiotice de elecție pentru majoritatea bacililor gramnegativi, înregistrându-se răspuns favorabil **la 80%** din meningitele cu E. coli, Klebsiella şi Serratia. Răspunsuri mai reduse se constată pentru Enterobacter şi Salmonella, ceea ce obligă la **antibiogramă**, deoarece apare rezistența sub tratamentul cu cefalosporine de generația a III-a.

Se administrează cefotaximă în doză de 50 mg/Kg, i.v. la fiecare 6 ore. Cefotaxima realizează fecvent în LCR nivele care depăşesc CMI (concentrația minimã inhibitorie) pentru germenii implicați de 100 – 1000 ori (cu excepția Ps. Aeruginosa).

Rezultate favorabile s-au obținut şi cu **ceftriaxonă**, administrată fie 100 mg/Kg/24 ore, fie 50 mg/Kg/priză la fiecare 12 ore, ținând seama de nivelul bactericid foarte înalt în LCR, cu CMI adeseori de peste 1000 ori mai mare decât cea necesară eradicării germenilor.

Administrarea **intravenoasă** a antibioticelor este necesară din cauza bacteriemiei concomitente la peste **70%** din meningitele cu bacili gramnegativi. **Culturile din LCR** se pot menține **pozitive** timp de **72 – 96 ore** de la începerea tratamentului, în ciuda antibioticoterapiei corespunzătoare. Terapia continuă timp de 21 zile sau cel puțin 14 zile după sterilizarea LCR, uneori mai mult. Eficiența tratamentului se testează prin **culturi seriate** la 2 – 3 zile şi este atestată de scăderea progresivă a numărului de germeni.

Când puncția lombară evidențiază **persistența culturilor pozitive** în LCR după 48 – 72 ore de terapie i.v. presupus adecvată, trebuie suspectată **ventriculita**. Confirmarea ventriculitei prin examenul LCR obținut dintr-un ventricul, ia în discuție **administrarea intraventriculară** de aminoglicozid. Terapia intraventriculară constă în injectarea a 5 – 7 mg/zi de gentamicină sau tobramicină sau netilmicină (sau 15 – 20 mg amikacină), timp de 3 zile sau până se obțin culturi negative timp de 48 – 72 ore. Concentrația utilă în LCR a aminoglicozidului trebuie să asigure 2 – 10 µg/ml.

Dacă se suspectează **piocianicul**, **ceftazidima** va fi preferată cefotaximei sau ceftriaxonei. Ceftazidima este eficientă în 80% din meningitele cu Ps. aeruginosa. Doză zilnică la nou-născut este de 25 – 60 mg/Kg, divizată în 2 prize. Tratamentul cu ceftazidimă este necesar timp de 3 săptămâni sau cel puțin 2 săptămâni după steriliazrea LCR, care poate surveni după 2 – 10 zile de tratament. Întrucât germenul poate deveni rezistent la ceftazidimă în timpul tratamentului, pentru prevenirea rezistenței se **asociază** un **aminoglicozid** cel puțin 7 zile.

Unii autori preferă terapia intraventriculară (1 –2 mg o dată pe zi) şi sistemică cu aminoglicozid în conjunție cu administrarea sistemică a ticarcilinei sau piperacilinei, până la sterilizarea LCR.

7.5. ENCEFALITE SI MIELITE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Encefalitele şi mielitele reprezintă inflamații ale encefalului şi respectiv, măduvei spinării. Ele sunt de obicei însoțite de inflamație meningeană, rezultând meningoencefalită sau meningoencefalomielită.

Nevrita reprezintă inflamația nervilor periferici, iar **radiculita** reprezintă inflamația rădăcinilor motorii sau senzitive ale nervilor spinali.

ETIOLOGIE

Encefalitele şi mielitele pot fi :

a. virale:

directe (encefalomielite primitive): Togaviridae - alfavirusuri (Est equine, Vest equine, Venezuelean equine), Flaviviridae (St. Louis, West Nile, Murray-Valley, Japanise, Denga), Bunyaviridae (La Crosse, Rift Valley, Toscana), Paramyxoviridae (v. urlian, v. rujeolos), Arenaviridae (v. coriomenigitei limfocitare, Machupa, Lassa, Junin), Picornaviridae – enterovirusuri (v. poliomielitice, v. coxsackie, v. Echo, v. hepatitic A), Reovirusuri (febra de căpuşă de Colorado), Rhabdoviridae (Lyssavirus, v. rabic), Filoviridae (Ebola, Marburg), Retroviridae (Lentivirusuri şi HIV), Herpetoviridae (VHS 1, 2, VVZ, VEB, CMV, herpes virus 6), Adenoviridae.

Secundare (encefalomielite secundare): Togaviridae (v. rubeolic), Orthomyxoviridae (v. gripal), Paramyxoviridae (v. urlian şi v. rujeolos), Poxviridae (v. vaccinei), Herpetoviridae (VHS, VVZ, VEB).

b. Nonvirale

Bacteriene: Brucella, Mycoplasma, Pasteurella multocida, Listeria, din endocarditele bacteriene subacute.

Spirochete: b. Lyme, leptospiroză, sifilis.

Ricketsii: tifos, febra pătată a Munților Stâncoşi, febra Q, Ehrlichia, febra recurentă.

Mycobacterii: tuberculoza.

Amoebe: Naegleria, Acanthameoba.

Fungi: Nocardia, Actinomices, Cryptococcus.

Paraziți: toxoplasma, tripanosomiaza, Plasmodium falciparum.

Noninfecțioşi: boala Behçet, vasculite, carcinomatoză, reacție medicamentoasă.

PATOGENIE

Invazia SNC se face pe mai multe căi:

Sanghină: pentru virusuri (cu unele excepții), ricketsii, bacterii, fungi.

Poarta de intrare este: mucoasa respiratorie (v. urlian, v. rujeolic, VVZ, v. gripal, M. tuberculosis, cryptococcus neoformans), mucoasa gastrointestinalã (v. poliomielitice, v. coxsackie, v. echo), țesutul subcutanat (arbovirusuri, Rickettsia rickettsiia, R. tiphy, Tripanosoma).

Nervii periferici: anterograd şi retrograd (de-a lungul axonilor nervilor senzitivi şi motori) – v. rabic, v. poliomielitic, VHS, VVZ.

Nervii olfactivi: amoebe.

Leziunile SNC sunt: la nivelul neuronilor, ceea ce deternină apariția convulsiilor focale sau generalizate, la nivelul oligodendrogliei, ceea ce produce demielinizarea, la nivelul cortexului, ceea ce produce afectarea stării de conştiență, la nivelul trunchiului cerebral, determinând comă şi insuficiență cardirespiratorie, la nivelul microgliilor şi macrofagelor, ceea ce produce disfuncții neurologice prin afectarea indirectă a neuronilor.

Anatomopatologic la cazurile letale s-a observat: reacții inflamatorii mai ales la nivelul meningelui, dispuse perivascular, cu predominența mononuclearelor. Neuronii sunt degenerați şi fagocitați de către macrofage şi celulele microgliale (neuronofagie).

În infecția HIV apar celule multinucleate ce conțin antigenul viral şi demielinizări asociate cu mielopatie vacuolară.

De asemenea, apar incluzii neuronale caracteristice în infecțiile herpetice, adenovirale, rujeolice. În infecția cu CMV apar incluzii caracteristice "în ochi de bufniță". În rabie, apar incluzii tipice – corpusculii Babeş-Negri.

Rickettsiile au tropism pentru endoteliul vascular şi determină vasculite capilare şi arteriolare inclusiv la nivelul retinei.

Agenții infecțioşi pot produce clinic semne de encefalită sau mielită fără a afecta de la debut masa cerebrală. În menigitele cronice (TBC, sifilis, infecții fungice, meningite bacteriene incomplet tratate) apare obstrucția canalelor comunicante prin care circulă LCR în spațiul subarahnoidian determinând hidrocefalie, pareză de nervi cranieni, glioză în cortexul adiacent bazal. De asemenea, datorită afectării vasculare, apar infarctizări cerebrale cu deficite neurologice de focar (TBC, sifilis, coccidioidomicoză, herpes zoster, aspergiloză).

Mecanismul patogenic al **encefalitelor secundare virale** care produc exantem sau infecții respiratorii sau gastrointestinale este probabil un mecanism alergic de sensibilizare la mielină. Un mecanism asemănător au complicațiile neurologice care apar după vaccinarea antirabică cu vaccin preparat pe țesut nervos.

Aspectul morfopatologic al encefalitelor postinfecțioase şi postvaccinale se caracterizează prin infiltrare perivasculară cu mononucleare şi demielinizare perivenoasă.

Leucoencefalita acută hemoragică se caracterizează prin necroză fibrinoidă a arteriolelor urmată de hemoragii şi demielinizare perivenulară. Aceasta este forma cea mai severă de encefalomielită postinfecțioasă.

Sindromul Reye este o encefalopatie de cauză necunoscută, secundară infecțiilor virale. Ea apare la copii şi se caracterizează prin degenerescență grasă a ficatului şi edem cerebral noninflamator. Se corelează cu infecțiile cu: VVZ, gripa A şi B şi, cu administrarea de salicilați în timpul infecțiilor virale.

Encefalitele toxice sunt secundare infecțiilor tubului digestiv sau tractului respirator produse de microorganisme care secretă toxine (de exemplu, în schigeloză şi melioidoză).

TABLOU CLINIC

Encefalitele virale se manifestă prin: semne de iritație meningeană (cefalee, febră, redoare de ceafă), alterarea stării de conştiență (letargie, confuzie, stupor, comă), semne neurologice de focar, convulsii, slăbiciune musculară, exacerbarea reflexelor osteotendinoase, reflex plantar cutanat în extensie (semnul Babinski), mişcări anormale, tremor Parkinsonian, afectarea ariei hipotalamo-hipofizare (hipertermie, poikilotermie, diabet insipid, secreție inadecvată de ADH), semne de hipertensiune intracraniană (edem papilar), paralizii de nervi cranieni (III, IV).

În **encefalita herpetică** apar comportament bizar, halucinații, afazie (localizarea temporală este tipică).

În **rabie** apar la debut parestezii locale la locul muşcăturii.

În **herpesul zoster oftalmic** poate să apară hemipareză controlaterală secundară infarctizării lobului frontal datorată afectării arteriolelor (angeită).

Borelioza se caracterizează prin afectarea atât a SNC cât şi a nervilor periferici şi se manifestă ca meningoencefalită severă asociată cu paralizii izolate de nervi cranieni.

Mielita se caracterizează prin paralizie flască a membrelor, depresia reflexelor tendinoase, incontinență sfincteriană, retenție de urină.

Mielita transversă se manifestă clinic asemănător secțiunii medulare: slăbiciunea membrelor, scăderea sensibilității, incontinență sfincteriană.

Mielita ascendentă se caracterizează prin paralizie flască, deficit senzorial extins şi incontinență sfincteriană precoce.

Poliomielita se caracterizează prin afectarea neuronilor motori: paralizii flasce, dureri musculare, nu există tulburări de sensibilitate şi sfincteriene.

Encefalomielita postinfecțioasă (secundară) apare la 2 – 12 zile de la debutul bolii declanşatoare. Semnele clinice se instalează brutal cu afectarea stării de conştiență şi convulsii.

Erupțiile care însoțesc semnele neurologice pot orienta spre o anumită etiologie:

Rash cutanat – boala Lyme, febra pătată a Munților Stâncoşi, tifos exantematic, varicelă, herpes simplex, herpes zoster.

Exantem – mycoplasme, v. coxsakie, v. echo, v. West Nile.

Encefalitele bacteriene au, de obicei, un debut acut, rareori debutul este insidios şi evoluția este cronicã: neurosifilis, boala Lyme, abces cerebral, tripanosomiazã, boala Whipple. Boala Whipple se caracterizeazã prin: demență, oftalmoplegie, mioclonii, pareze spastice, ataxie, edem papilar. Aceste semne pot apare şi în absența sindromului de malabsorbție care este caracteristic acestei boli.

Encefalitele virale au un debut, de obicei, acut, rareori subacut sau cronic. Virusurile Echo şi adenovirusurile determinã o infecție cu debut acut la imunocompetenți şi cu debut şi evoluție cronicã la imunodeprimați. Evoluția cronicã caracterizeazã urmãtoarele boli: Creutzfeld – Jacob, panencefalita sclerozantã subacutã (postrujeolicã), panencefalita rubeolicã, encefalopatia şi mielopatia HIV, parapareza spasticã tropicalã, leucoencefalita multifocalã progresivã din SIDA.

COMPLICAȚII

Mortalitatea este de 10-20% în formele hiperpiretice.

Sechelele neuropsihice care pot rãmâne sunt: întârziere mintalã, tulburãri de comportament, instabilitate emoționalã, paralizii spatice, atrofii musculare, rigiditate,tremor.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazeazã pe date epidemiologice, clinice şi de laborator.

Diagnosticul de laborator cuprinde:

Hemograma – leucocitozã moderatã sau leucopenie. Existã unele modificãri caracteristice, sugestive pentru o anumitã etiologie: limfocite atipice (virocite) în infecția cu VEB, prezența de gametociți în malarie, prezența de morule în infecțiile cu Ehrlichia, evidențierea boreliilor sau a tripanosomei pe frotiul sanguin.

Radiografia pulmonarã aratã infiltrații pulmonare caracteristice în infecțiile cu: mycoplasme, v. coriomeningitei limfocitare, tifos exantematic.

Examenul LCR evidențiazã **pleiocitozã mononuclearã** 10 – 2 000 celule/mm3 în encefalitele virale (la debut pot sã predomine neutrofilele sau sã nu existe creşteri ale celulelor în LCR). Numeroase hematii pot fi prezente în LCR în encefalita herpeticã, leucoencefalita focalã

necrozantã şi encefalita cu Naegleria. În encefalitele micotice cronice şi în cele bacteriene poate exista o moderatã pleiocitozã mononuclearã. Uneori, pot predomina neutrofilele, în infecțiile cu Naegleria, Nocardia, Actynomices, Candida, Aspergillus. **Albuminorahia** este crescutã. În formele cronice cresc foarte mult imunoglobulinele G. Evidențierea IgG specifice în LCR stã la baza diagnosticului pozitiv în: sifilis, boala Lyme, parapareza spasticã tropicalã, panencefalita rubeolicã. **Glicorahia** este normalã în infecțiile virale şi cu Rickettsii şi scade în tuberculozã, infecții fungice, bacteriene, amoebiene. **Frotiul** colorat gram evidențiazã mycobacteriile, cel colorat Giemsa evidențiazã tripanosomele, cel colorat cu tuş de China evidențiazã criptococul, iar examenul direct evidențiazã amoebele. De asemenea, se pot face **culturi** pe medii specifice.

Teste serologice pe seruri perechi la 3 sãptãmâni interval, evidențiazã creşterea anticorpilor de tip IgM de cel puțin 4 ori.

Electroencefalograma poate fi modificatã, arãtând semne de focar în encefalita herpeticã.

Tomografia computerizatã cerebralã aratã prezența leziunilor de focar .

RMN este utilã în leziunile de la nivelul mãduvei şi pentru evidențierea zonelor de demielinizare şi a edemului cerebral.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu meningitele de diverse etiologii, mai ales cea tuberculoasã, abcesul cerebral, tumorile, coma malaricã, toxoplasmoza.

PROGNOSTIC

Prognosticul encefalomielitelor este rezervat, în ciuda tratamentului intensiv şi complex actual. În encefalitele primitive virale mortalitatea variazã între 5 şi 40%. 15 – 30% din bolnavi rãmân cu sechele psihice şi neuromotorii importante. În encefalitele secundare letalitatea este asemãnãtoare cu cele primare, dar sechelele sunt mai puțin severe.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic este posibil numai în anumite cazuri: infecțiile cu VHS şi VVZ – acyclovir, CMV – gancyclovir şi foscarnet, HIV – zidovudina. Acesta trebuie instituit cât mai rapid posibil.

Imunoglobulinele umane specifice actuale: antirujeolicã, antiurlianã, antiherpeticã, antivariceloasã, antipertusis, pot fi considerate tratament etiologic specific în encefalitele secundare corespunzãtoare.

Tratamentul patogenic este primordial şi constã în antiinflamatoare şi depletive: corticoterapie, manitol, glucozã hipetronã, diuretice.

Tratamentul suportiv constã în reechilibrare hidroelectroliticã şi acidobazicã, respirație asistatã, oxigenoterapie.

Tratamentul adjuvant constã în administrarea de trofice vasculare (tarosin, vitamina C), trofice neuronale (vitamine din grupul B).

Tratamentul simptomatic: antitermic, antialgic, anticonvulsivant etc.

Tratamentul igieno-dietetic: hidratare şi alimentare parenteralã şi pe sondã nazogastricã, igiena tegumentelor, lenjeriei, aspirarea secrețiilor traheobronşice, schimbarea poziției pentru evitarea escarelor.

PROFILAXIA

Profilaxia nespecifică cuprinde măsuri de combatere a surselor de infecție şi a vectorilor (căpuşe, țânțari).

Profilaxia specifică se face prin vaccinarea persoanelor expuse cu vaccinuri cu virus inactivat cu formol pentru unele arbovirusuri, precum şi prin vaccinare antipoliomielitică în masă. De asemenea se pot utiliza gamaglobulinele hiperimune specifice.

7.6. RABIA (TURBAREA)

Dr. Doina Ranga, Dr Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rabia este o boalã infecțioasã acutã foarte gravã, determinatã de virusul rabic, care se transmite la om prin muşcãtura unui animal domestic sau sãlbatic bolanv. Este o zoonozã în care tabloul clinic este de encefalomielitã rapid şi ireversibil mortalã, în proporție de 100% cazuri în boala declaratã.

ETIOLOGIE

Etiologia rabiei este reprezentatã de virusul rabic**,** care face parte din familia **Rhabdoviridae** (împreunã cu v. stomatitei veziculoase bovine şi alte virusuri animale). El face parte din genul **Lyssavirus**.

V. rabic este un virus ARN, deoarece materialul genetic este format din acid ribonucleic. El are un aspect particular de cilinndru alungit cu vârful ascuțit (profil de glonț).

Rezistența în mediu a v. rabic este mare la temperaturi joase şi la uscãciune şi scãzutã la luminã, UV, alcool, soluții cuaternare de amoniu, acizi tari, alcaline.

Prin treceri repetate intracerebrale la iepure a virusului rabic sãlbatic se obține un virus rabic "fix", care produce rabia în interval de 4 – 6 zile, fațã de 12 – 25 zile, durata incubației la "virusul de stradã". Acest virus fix, prin treceri repetate pe ou embrionat, devine **ATENUAT**. Tulpinile atenuate de virus, care nu mai produc turbarea la animalele injectate extraneural determinã formarea de anticorpi. Astfel a fost obținut un vaccin cu **virus viu atenuat** pentru imunizarea animalelor.

EPIDEMIOLOGIE

Boala este endemicã pe tot globul şi absentã în țãrile insulare: Anglia, Australia, Noua Zeelandã, Antarctica. Anual mor 15 – 20 mii de oameni pe glob cu rabie. La noi este în curs de eradicare (existã în medie 10 cazuri de rabie pe an). În Bucureşti nu a mai fost depistat de 35 ani nici un caz de rabie

Sursele de infecție sunt reprezentate de: **animale sãlbatice** (care sunt rezervorul natural): vulpi, lupi, nevãstuici, dihori, bursuci, vidre, iepuri, şoareci, şobolani, lilieci vampiri şi de **animale domestice**: câini, pisici, rar porci, cai, bovine. Rabia este produsã la animale de virusul sãlbatic sau "de stradã". **Boala la animale** are douã tablouri clinice: forma furioasã şi forma paraliticã. Incubația este de 12 – 25 de zile, timp în care are loc invazia SNC şi a glandelor salivare. Examenul histopatologic evidențiazã la nivelul neuronilor şi a epiteliului salivar, incluzii citoplasmatice caracteristice.

Transmiterea bolii se face prin muşcãtura animalelşor bolnave, care eliminã virusul prin salivã încã din perioada de incubaţie. Mai rar rabia se poate transmite prin **aerosoli** în laboratoarele de virusologie sau prin **transplant de organe** (au fost descrise 5 cazuri de rabie după transplant de cornee).

Receptivitaea la boalã este generalã.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Poarta de intrare este reprezentatã de plaga tegumentarã contaminatã de saliva animalului bolnav. De la nivelul porţii de intrare, virusul migreazã, cu viteza de 3mm/h, prin nervii periferici printr-un **proces de septinevritã în SNC**, unde determinã apariţia encefalitei rabice.

Intervalul, de la muşcãturã pânã la apariţia bolii, este cuprins între 2 zile şi un an, în medie, 1–2 luni. Durata acestui interval depinde de capacitatea de replicare a virusului în țesutul periferic şi în muşchii striați, înainte de a ajunge în SNC. În aceastã perioadã virusul poate fi eliminat prin mecanisme de apãrare imunologice, şi deci în aceastã perioadã este indicatã vaccinarea.

Infecția localã nu duce întotdeauna la infectarea SNC, fiind influențatã de: cantitatea de virus inoculatã, numãrul de muşcãturi, profunzimea lor şi localizarea lor (cele mai rabigene sunt cele localizate la cap şi gât).

În cadrul encefalitei rabice este afectat şi trunchiul cerebral ceea ce duce la insuficiențã respiratorie şi insuficiențã circulatorie letalã.

Encefalita rabicã are şi un mecanism alergic, rãspunsul imun al organismului distruge atât virusul cât şi neuronii care îl conţin (mecanism autoimun).

Examenul histopatologic evidenţiazã modificãri specifice şi nespecifice. **Aspectele specifice** sunt reprezentate de prezența **corpusculilor Negri** care sunt incluzii intracitoplasmatice eozinofile formate din nucleoproteine virale. Acest aspect poate fi evidenţiat în regiunile bazale ale creierului: ganglionii bazali, cornul lui Amon, hipocamp.

Modificãrile nespecifice sunt reprezentate de infiltrate perivasculare de mononucleare însoțite de rãspuns inflamator microglial. Distrugerile neuronale sunt discrete, iar invazia viralã este intensã (evidențierea antigenului viral prin metode imunohistochimice).

TABLOU CLINIC

Incubația este de 20 – 60 zile (medie) cu extreme 8 zile – 2 ani. Excepțional maximum 20 ani (din cicatrici excizate).

Faza prodromalã se caracterizeazã prin: modificãri de comportament, cefalee, indispoziție, depresie psihicã alternativ cu excitație psihomotorie, arsuri şi dureri în plagã, parestezii, sensibilitate la luminã şi zgomot.

Faza de excitație (apare doar în **forma furioasã** de turbare) se manifestã prin: **hidrofobie** (spasm faringian la încercãrile de înghițire), **aerofobie** (spasm faringian la curenții de aer), excitabilitate extremã, hiperacuzie, halucinații, fotofobie, insomnie, febrã 38 -39^{0}C, tahicardie alternând cu bradicardie.

Boala este întotdeauna mortalã, moartea survine în 2 – 3 zile; maxim 7 zile prin colaps şi stop respirator.

Rabia paralitică este la fel de gravă, dar mai rar întâlnită. Semnele clinice care apar sunt: parestezii, slăbiciune musculară la nivelul membrului muşcat care se extinde la toate extremităţile şi la faţă. Bolnavii nu au hidrofobie. Iniţial sunt conştienţi, ulterior, somnolenţi, în final se instalează coma. Uneori există paralizii ascendente de tip poliomielitic cu sindrom Landry şi aspect de encefalită comatoasă. Moartea survine în 8 – 10 zile.

Protezarea respiratorie prelungeşte viaţa bolnavului (uneori luni de zile), dar decesul este inevitabil. În această perioadă pot apate fluctuaţii termice, aritmii, diabet insipid.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator.**

Diagnosticul de laborator este obligatoriu şi constă din:

- izolarea virusului rabic din salivă şi inocularea intracerebrală la şoarece;
- izolarea virusului rabic din creier postmortem (în 2 –3 săptămâni);
- foarte rapid: din creierul animalului – examen prin **imunofluorescenţă** rezultate în 24 ore;
- la oameni – **imunofluorescenţa prin biopsie de piele din regiunea cefei – 24 ore.**

Hemograma evidenţiază leucocitoză. Examenul lichidului cefalorahidian evidenţiază prezenţa a zeci de celule, 90% fiind mononucleare.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al rabiei se face cu alte afecţiuni neurologice: encefalită acută, sindrom Guillain-Barré, poliomielită, neuropatii, mielopatii, encefalopatii toxice, tetanos, encefalomielită postvaccinală (vaccinul antirabic este preparat pe ţesut nervos animal), rabiofobia.

PROGNOSTIC

Prognosticul este extrem de grav. Toate cazurile de rabie declarată evoluând către deces.

TRATAMENT

Toate tratamentele au eşuat, inclusiv injectarea intrarahidiană de Ig specifice antirabice. Se face tratament simptomatic cu calmante: morfină, scopolamină, fenotiazine, cloralhidrat, barbiturice, uneori imobilizarea bolnavului.

Este o boală de grupa A cu declarare şi izolare obligatorie în spital. Se face dezinfecţie cu sterilizare continuă şi terminală.

PROFILAXIE

Profilaxia rabiei se face prin măsuri care se iau în cazul plăgilor rabigene şi prin imunizare preexpunere.

În cazul plăgilor produse prin muşcături de animale trebuie să ştim situaţia epizootologică din zonă (dacă există sau nu există rabie).

Profilaxia se face în funcţie de **gravitatea** plăgii care depinde de: **locul** plăgii (la faţă, cap, gât, la mâini sau picioare - mai ales vârfurile degetelor, la organele genitale sunt mai grave), **profunzimea** plăgii (cele profunde şi multiple sunt mai grave decât cele zgâriate). Plăgile muşcate pe suprafeţe descoperite sunt mai grave decât cele prin haine. De asemenea, trebuie cunoscută **situaţia animalului muşcător**: animal de apartament, care nu a avut contact cu animale sălbatice, cunoscut de minimum 3 luni nu este necesară profilaxia specifică, dacă este un animal sălbatic, care şi-a modificat comportamentul (vulpea se lasă prinsă de om) profilaxia se face integral.

Mãsurile nespecifice în cazul plãgilor muşcate sunt:

- spãlarea plãgii cu apã şi sãpun, obligatorie;

- dezinfecție cu soluții oxidante – apã oxigenatã, hipermanganat de potasiu, sãruri de amoniu cuaternar;

- suturarea plãgii dupã 3 zile.

- Internare pentru 24 – 48 ore, adminstrarea de ser heterolog urmat de administrarea a 14 injecții de vaccin antirabic 2ml/zi cu rapeluri.

- Placa nu se suturează şi se face infiltrarea în jur cu ser antirabic – 1/3 din doza prescrisã;

Profilaxia specificã se face cu ser antirabic sau imunoglobuline specifice antirabice şi vaccinare.

Serul antirabic conține anticorpi antirabici preformați. Este produs din serul cailor hiperimunizați, purificat şi concentrat.

O fiolã conține 500 UI sau 1500 UI de anticorpi neutralizanți.

Indicațiile administrãrii serului antirabic:

- muşcãturi la cap, gât, organe genitale, de cãtre animale bolnave de turbare sau suspecte;

- muşcãturi, oriunde localizate, produse de animale sãlbatice turbate sau suspecte.

Este urmatã obligatoriu de vaccinare antirabicã.

Contraindicații – nu existã.

Administrarea serului se face dupã testul de sensibilizare şi dupã desensibilizare prin metoda Besredka.

Doza indicatã este de 40 UI/Kg corp, doza maximã 10 ml. Se administreazã intramuscular. Când dozele indicate sunt mari, se administreazã în mai multe locuri şi în jurul plãgilor dacã acestea sunt grave (1/3 din dozã). Suturarea plãgilor se face în a treia zi de la muşcãturã. Întreaga cantitate de ser se administreazã odatã.

Serul antirabic poate fi înlocuit de imunoglobuline umane specifice antirabice, caz în care se administreazã 20 UI/Kg corp şi nu este necesarã testarea sensibilizãrii şi nici desensibilizarea.

Vaccinul antirabic **conține virus viu inactivat.**

Vaccinul produs de Institutul Cantacuzino este o suspensie 2% de creier de şoarece nou nãscut infectat cu virus rabic fix şi inactivat cu betapropiolactonã 1/5000 (este un vaccin cu virus viu inactivat) şi tamponat cu Enders.

Indicațiile vaccinãrii: persoane muşcate de animale bolnave sau suspecte sau necunoscute. Se întrerupe dacã animalul muşcãtor trãieşte a 5-a zi de la muşcãturã sau este infirmatã rabia prin examen virusologic.

Se adminstreazã subcutanat în regiunea abdominalã periombilical timp de 7 zile, 2 ml zilnic (1 ml la copii sub 10 ani). În a 10 şi a 14 zi se administreazã intradermic 0,25 ml pe fața anterioarã a antebrațului. Se fac rapeluri la 30 zile şi la 90 zile de la începutul vaccinãrii. Rapelurile se administreazã intradermic.

Dupã serotarapie vaccinarea se face prin 14 inoculãri s.c. a 2 ml vaccin zilnic la adulți şi 1 ml vaccin la copii sub 10 ani; rapelurile se fac intradermic în zilele 24, 34, 50 de la începutul vaccinãrii.

Vaccinare preventivã se face la cei expuşi profesional în 3 doze la 3 sãptãmâni interval, cu rapel anual.

Reacțiile adverse sunt: reacții alergice locale, complicații neurologice grave: encefalitã, mielitã, polinevritã, nevritã perifericã (foarte rare). Frecvența complicaților post vaccinale creşte cu numãrul injecțiilor. De obicei apar între a 8–a şi a 21-a zi. Patogenia lor este alergicã, prin sensibilizare la substanța nervoasã din vaccin. Tratamentul acestora se face cu glucocorticoizi.

VERORAB **este produs de Institutul Pasteur. Este un vaccin cu virus viu inactivat, preparat pe celule VERO şi inactivat cu β propiolactonã**.

Are aceleaşi indicații ca şi vaccinul I.Cantacuzino.

Imunizarea preexpunere (la cei cu risc profesional) constã în administrarea a douã doze de câte 0,5 ml s.c. sau i.m. la 1 lunã interval, cu rapel la 1 an.

Imunizarea post expunere la cei nevaccinați anterior, se face cu 5 doze a 0,5 ml s.c./i.m. în zilele 0–3–7–14–30. Rapel la 90 zile, iar pentru cei vaccinați anterior sub 1 an–0,5 ml sc/i.m. ziua 0 şi dupã 1 an, 3 doze 0,5 ml s.c./i.m ziua 0–3–7.

Reacțiile adverse sunt mult mai rare fațã de vaccinul produs pe creier de şoarece.

TRATAMENTUL DUPÃ EXPUNERE SUSPECTÃ

(Comitetul de experți O.M.S. – ESSEM 1988)

Natura expunerii	**Tratament**
Categoria I Atingerea mâncãrii animalelor, lingerea de cãtre câine a tegumentului indemn fãrã soluție de continuitate şi lipsa unui contact cunoscut al salivei câinelui cu mucoasa.	Fãrã tratament
Categoria II Ciupirea tegumentului neacoperit, escoriație superficialã care nu produce soluție de continuitate, lingerea tegumentului cu soluție de continuitate sau a rãnilor în curs de vindecare şi situația din categoria I dar fãrã un istoric sigur.	Vaccinare imediatã
Categoria III Muşcãturi sau zgârieturi, singure sau multiple transdermale care penetreazã tegumentul, indiferent de localizare, sau lingerea mucoaselor.	Vaccinare imediatã + imunoglobuline

Doza inițialã de vaccin va fi dublatã dacã pacienții au primit anterior vaccinãrii, imunoglobuline specifice.

Este recomandat sã se dubleze doza inițialã când sunt tratați pacienți la care rãspunsul imun poate fi redus, de exemplu: bãtrâni, subnutriți, bolnavi cu suferințe cronice, malarii,

imunodeficiența congenitalã sau dobânditã, pacienți sub corticoterapie, antimalarie sau imunodepresive.

Schema vaccinãrii (ESSEM Protocol):

- 5 injecții : zilele 0, 3, 7, 14 şi 30. Rapel opțional în ziua 90.
- Vaccinare preventivã completã în urmã cu:
- Aproximativ 1 an – 1 injecție 0,5 ml;
- Aproximativ 1 – 3 ani – 3 injecții : zi 0, 3, 7;
- Aproximativ peste 3 ani – schema completã.
- La imunodeprimați – vaccinare completã.

8. ANTROPOZOONOZE

8.1. ANTRAXUL (CÃRBUNELE)

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drãgan

DEFINIȚIE

Antraxul este o boalã infecțioasã acutã a animalelor (zoonozã), produsã de bacteria cãrbunoasã (bacillus anthracis). Omul se infecteazã prin contact cu animalele bolnave sau produse animale contaminate. Boala are caracter profesional .

Boala mai poate fi întâlnitã şi sub alte denumiri: pustulã malignã, edem malign, ulcer siberian, boala sortatorilor de lânã.

ETIOLOGIE

Bacillus anthracis este un bacil mare, 3-8 μm lungime, gram pozitiv, capsulat;capsula reprezintã un factor de virulențã, având acțiune antifagocitarã.

Este distrus la 55 ^{O}C şi este sensibil la agenți chimici.

În condiții nefavorabile **(anaerobiozã)** dezvoltã **spori** care sunt foarte rezistenți la cãldurã uscatã (1/2- 1 orã la 150^{0}C). Sporii nu existã decât în mediul extern şi pot persista ani de zile în sol şi în produsele animale. Sporii pot fi distruşi prin fierbere în 10 minute sau prin autoclavare (cãldurã umedã). De asemeni sporii sunt sensibili la agenți oxidanți.

Bacilul cãrbunos se cultivã pe medii uzuale, aerobe. Pe mediul agar-sânge formează colonii caracteristice mari, umede, nehemolitice, cu aspect de “cap de meduzã”.

Se diferențiază de alți germeni din **genul Bacillus** (B. cereus, B. subtilis) cu ajutorul anticorpilor specifici fluorescenți, prin liza cu bacteriofagi specifici sau prin evidențierea virulenței la animalele de laborator (şoareci, cobai, şobolan) care mor la 1-3 ore de la inocularea produsului patologic.

Bacillus anthracis este sensibil la urmãtoarele antibiotice şi chimioterapice: penicilinã, tetraciclinã, cloramfenicol, ampicilinã, eritromicinã, gentamicinã, kanamicinã, streptomicinã.

EPIDEMIOLOGIE

Antraxul este rãspândit pe tot globul. Este endemic în unele zone slab dezvoltate din punct de vedere socio-economic, cu programe sanitar-veterinare deficitare: Asia, Africa, America Latinã. Boala este pe cale de eradicare în Europa Occidentalã, America de Nord, Australia unde se desfãşoarã programe veterinare de vaccinare. În România existã mãsuri sanitar –veterinare de prevenire şi combatere a antraxului atât la animale cât şi la om, astfel s-a înregistrat mai puțin de 1caz/100000 locuitori.

Infecția cãrbunoasã afecteazã în deosebi anumite ierbivore (bovine, cabaline, ovine, caprine), care reprezintã rezervorul de infecție. Pãsãrile sunt rezistente la infecție, dar eliminã spori. Câinii şi pisicile sunt rezistenti la B. anthracis.

Produsele animalelor bolnave de antrax (carne, piele, lânã, pãr, oase) conțin spori ai bacilului cãrbunos.

Cãile de transmitere a bolii sunt:

contact direct (prin soluții de continuitate ale tegumentului);

cale respiratorie (prin inhalare de spori);

- cale digestivã (consum de carne contaminatã);
- infecții de laborator;
- excepțional de la om la om.

Boala are caracter profesional : în zonele agricole antraxul apare la veterinari, îngrijitori de animale, prin contact cu animalele bolnave sau cu produse de la acestea; în zonele industriale cãrbunele apare la prelucrãtorii de produse animale: piele, lânã, oase, fildeş. Obiectele produse sunt contaminate ani de zile: piei de tobe, perii de ras, clape de pian de fildeş.

Receptivitatea este generalã.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICÃ

Sporii pãtrunşi în organism se transformã în forme vegetative.

Virulența bacilului cãrbunos este determinatã de un grup de exotoxine şi de capsulã din acid poliglutamic.

Exotoxinele sunte reprezentate de antigenul protector care este o proteinã ce determinã imunitate şi nu este toxicã, factorul edemetos şi factorul letal care determinã deprimarea funcțiilor neutrofilelor.

Capsula are rol antifagocitar. Bacilii fãrã capsulã nu produc septicemii, doar edem local.

Cãrbunele cutanat este determinat de pãtrunderea bacilului prin tegumentul lezat. Sporul ajuns în țesutul subcutanat, germinează, se multiplicã, produce **exotoxine** şi **capsula** antifagocitarã. Toxinele determinã apariția de edem, necrozã tisularã, infiltart inflamator redus datorită deprimãrii funcțiilor neutrofilelor. În lipsa fagocitãrii germenilor apare diseminare limfatică regionalã, se produc mici cantitãți de toxine, ceea ce determinã apariția limfadenitei cu caracter hemoragic, necrotic şi edematos. Ulterior bacilii trec în circulația sanguinã determinând meningitã, pneumonie, toxicitate sistemicã.

Antraxul cu determinãri pulmonare apare prin inhalarea de bacili sau de spori. Aceştia ajung la nivelul alveolelor, de unde pe cãile limfatice, ajung la nivelul ganglionilor mediastinali şi produc limfadenitã hemoragicã masivã cu mediastinitã. Afectarea directã a capilarelor pulmonare (endoteliului) determinã trombozã pulmonarã şi insuficiențã respiratorie, pleurezie. Nu determinã pneumonie primarã, ci doar secundarã. Apoi, bacteriile trec în sânge determinând meningitã hemoragicã, şoc toxico- septic şi deces. Antraxul pulmonar este foarte rar, dar mortalitatea atinge 100%.

Cãrbunele digestiv apare prin ingestia de carne contaminatã insuficient preparatã.

Existã douã forme clinice de cãrbune digestiv:

- orofaringian caracterizat de limfadenopatii, edem important faringian cu obstrucție trahealã;

- gastrointestinal – în care sporii se multiplicã în submucoasa intestinalã unde produc toxine, ceea ce determinã apariția de edem, hemoragii, necrozã, adenitã mezentericã. Semnele clinice sunt: febrã, vãrsãturi, dureri abdominale, distensia abdomenului, diaree hemoragicã, septicemie.

Formele digestive sunt greu de diagnosticat şi au o evoluție severã cu mortalitate pânã la 75%.

Agenții antimicrobieni distrug rapid germenii, dar toxinele rãmân în circulație pânã la metabolizarea lor, ceea ce determinã întreținerea mecanismelor fiziopatologice ale bolii. Se încearcã sintetizarea de antitoxine pentru tratarea acestor bolnavi.

TABLOU CLINIC

La om infecția cãrbunoasã se manifestã prin:

- cãrbune cutanat;
- cãrbune pulmonar;
- cãrbune digestiv;
- meningita cãrbunoasã;
- septicemie cãrbunoasã.

1. Cãrbunele cutanat are douã forme clinice:

a. Pustula maligna reprezintã 98% din formele de cãrbune la om.

Infecția se produce printr-o micã soluție de continuitate la nivelul tegumentelor (fațã, gât, membre).

Incubație este de 2 – 5 zile. La locul inoculãrii apare o patã eritematoasã, care se transformã în papulã pruriginoasã, apoi în veziculã cu lichid clar sau sangviolent. Vezicula va suferi o necrozã centralã şi se va transforma într-o escarã neagrã, înconjuratã de vezicule şi o zonã congestivã (zona Chaussier) pe fondul unui edem subcutanat, gelatinos, nedureros.

Leziunea cutanată este însoțită de adenită regională, semne generale: febră, cefalee, mialgii.

b. Edemul malign este o formă severă a cărbunelui cutanat în care leziunile la poarta de intrare sunt disproporționat de mici față de edemul din jurul leziunii care este deformant cu flictene şi necroze extinse, tegumentul lucios, nedureros, fără eritem. Este însoțit de fenomene generale severe: febră, frison, stare toxică Localizarea cea mai gravă este la pleoape sau gât.

Edemul difuzează repede în jur, putând duce uneori (prin edem glotic), la asfixie.

Această formă apare în condiții de rezistență scăzută a organismului şi este determinată de tulpini cu virulență crescută.

Din pustulă se pot izola, prin culturi, bacili gram pozitivi, cu caractere microbiologice sugestive pentru B. anthracis.

Cărbunele intern

a). Cărbunele pulmonar este produs printr-o infecție pe cale respiratorie sau hematogenă. Incubația este de 1 – 6 zile.

Clinic are evoluție bifazică, inițial aspect pseudogripal cu semne nespecifice: febră, oboseală, mialgii, indispoziție, tuse neproductivă, dureri toracice, cu durată scurtă, ulterior, semnele respiratorii se accentuează luând aspect de pneumonie foarte severă cu:

dispnee şi cianoză, spută hemoptoică, stridor, dureri toracice, raluri crepitante, revărsat pleural, edem al toracelui, gâtului, stare generală toxică. Radiografia cardio-pulmonară arată lărgirea mediastinului.

Are sfârşit letal în 1 – 3 zile; chiar şi tratat, are mortalitate foarte ridicată.

b). Cărbunele digestiv este foarte rar, incubația este de 2 – 5 zile se manifestă cu dureri abdominale severe, hematemeză, melenă, ascită hemoragică rapid instalată, diaree, febră, stare toxică. Moartea este rapidă prin colaps.

c) Cărbunele orofaringian se manifestă prin dureri la nivelul limbii, edem al istmului faringian, disfagie, compresiune traheală, dispnee, adenopatii cervicale şi submandibulare. Este însoțit, de asemeni, de stare toxică.

d). Meningita cărbunoasă este o complicație a celorlalte forme, nu este niciodată primară. Este o meningită hemoragică cu evoluție letală în 2 – 4 zile, chiar sub tratament.

e). Septicemia cărbunoasă este foarte severă; poate apare în cursul oricărei forme clinice.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt reprezentate de diseminarea infecției de la nivelul leziunilor cutanate, însămânțarea meningelor, septicemia şi apariția şocului toxico-septic, cu evoluție severă, spre deces.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date:

- epidemiologice – profesie, contact cu animale bolnave;

- **clinice** – cele descrise;

- de laborator – evidențierea bacilului cărbunos prin frotiuri, sau se fac culturi din pustulele cutanate, spută, LCR, scaun, sânge.

- Teste serologice: ELISA care evidențiazã anticorpii capsulari, evidențierea anticorpilor protectivi antiexotoxinici (cel mai specific test), reacția ASCOLI care se face post mortem la animalele bolnave, cu ser anticãrbunos şi material suspect cu apariția unui inel opalescent.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial pentru cãrbunele cutanat se face cu furunculul,(care este dureros), flictena stafilococicã, erizipelul gangrenos, stafilococia malignã a feței, ințepãturile de insecte, abces dentar. Pentru cãrbunele pulmonar se face cu pneumonii de alte etiologii. Pentru meningita cãrbunoasã se face cu meningite de alte etiologii, hemoragii meningiene, iar pentru cãrbunele digestiv se face cu alte afecțiuni gastro-intestinale.

PROGNOSTIC

Cãrbunele respirator are prognosticul cel mai rezervat, mortalitatea fiind 80% – 100%. În cãrbunele digestiv riscul de deces este 25% - 75%. Antraxul cutanat poate evolua spre exitus în 20% - 25% din cazuri, dacã se face un tratament corect, riscul scade la 1%

TRATAMENT

1. Serul anticãrbunos, este utilizat astãzi excepțional, în cazuri severe (doza este de 200 ml/zi).

2. Tratamentul antimicrobian de elecție este penicilina G pe duratã de 10 zile.

Pentru **pustula malignã** se aplicã local pansament ocluziv uscat sau cu soluție antisepticã (Rivanol). Este contraindicatã intervenția chirurgicalã datoritã riscului de diseminare a infecției.

Doza de penicilinã G la adult este 2.4 mil. – 6 mil UI/zi, IM, la 4 – 6 ore, timp de 7 – 10 zile, iar la copii este de 200.000-400.000 u/kg/zi, divizate în 4 prize, la nou-nãscut sub 2000g: 50.000-100.000u/kg/zi în 2 prize.

La persoanele sensibilizate la penicilinã se administreazã eritromicinã, 2 – 3 g/zi, timp de 7 – 10 zile la adult, iar la copil 30-50 mg/kg/zi per os, 15-20mg/kg/zi i.v.

În **edemul malign** se utilizeazã doze crescute de penicilinã G (4 – 6 mil.UI la adult şi 300.000-400.000 u/kg/zi la copil) sau eritromicinã (la alergici). În cazurile severe se administreazã glucocorticoizi parenteral (hemisuccinat de hidrocortizon 200–400–600 mg/zi la adult, dexametazonã 0,2-0,4 mg/Kg corp/zi).

Cãrbunele visceral constituie o mare urgențã medicalã, tratamentul este intensiv şi complex cu: perfuzie endovenoasã cu glucozã, electroliți, transfuzii de sânge, glucocorticoizi, penicilinã G (în doze maxime admise, IV) sau eritromicinã.

PROFILAXIE

Este o boalã de internare obligatorie; este obligatoriu tratamentul şi declararea nominalã.

Persoanele expuse prin profesie, sunt vaccinate anticãrbunos. Se iau mãsuri fațã de sursa de infecție: vaccinarea animalelor, arderea cadavrelor animalelor bolnave, sterilizarea produselor animale.

8.2. BORELIOZE

8.2.1. BOALA LYME

DEFINIȚIE

Boala Lyme este o boalã bacterianã datoratã spirochetei din genul BORRELIA. Numele bolii derivã de la numele oraşului din Connecticut, SUA, unde a fost diagnosticatã pentru prima datã. Manifestãrile ei au fost descrise în Europa de multe decenii.

ETIOLOGIE

Existã trei specii de Borrelia: B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelii.

Este o spirochetã cu 7 flageli, mobilã, cu mişcãri de rotație şi translație.

Cutura este dificilã şi se face pe medii complexe, derivate din mediul Kelly, între 34 – 37^0C.

Prezintã variații genotipice şi fenotipice.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența şi grupele de risc

Boala este rãspânditã pe toate continentele.

Risc crescut de **contact cu cãpuşe** au turiştii (mers în pãdure, camping). Este o boalã profesionalã a lucrãtorilor agricoli şi forestieri.

Rezervorul de germeni este vast, fiind reprezentat de animale care poartã spirochetele vreme îndelungatã: mamifere – cervidee, bovine, ovine, canine, rozãtoare mici, pãsãri, cãpuşe.

Transmiterea la om se face prin ințepãturi de cãpuşe: **Ixodes ricinus** în Europa, Ixodes **damini** şi Ixodes **pacificus** în SUA, de **tãuni**, de **muşte**. Spirocheta care infecteazã cãpuşa se transmite la generațiile urmãtoare prin larve şi nimfe.

Perioada de activitate maximalã este de la începutul primãverii pânã la sfârşitul toamnei.

PATOGENIE

Inocularea Borreliei se face prin ințepãtura cãpuşei.

Evoluția bolii are trei faze:

Faza primarã – leziune de inoculare, se caracterizeazã prin eritem cronic migrator LIPSCHUTZ asociat sau nu cu semne generale. Evoluția este spontan favorabilã.

Faza secundarã de diseminare hematogenã la nivelul creierului, inimii, articulațiilor. Dureazã câteva sãptãmâni, iar ulterior are loc regresia spontanã.

Faza terțiarã se manifestã dupã mai mulți ani şi se caracterizeazã prin proces imunologic asociat.

TABLOU CLINIC

1. Faza primarã

Eritem cronic migrator (ECM)

Debutul are loc la 3 – 30 zile dupã inoculare şi apare ECM la membrele inferioare (50%), în spațiul popliteu şi partea superioarã a coapsei, la trunchi, membrele superioare, fațã, pielea pãroasã a capului. Clinic se caracterizeazã printr-o maculã micã sau papulã roşie, inflamatã moderat, centratã de punctul ințepãturii, care apoi creşte în diametru, atingând 20 – 30 de cm sau mai mult,

ceea ce este tipc pentru ECM. Leziunea este rotundã, ovalarã, cu bordurã perifericã activã, mai eritematoasã decât centrul (evoluție centrifugã), apoi revine la normal; nu este pruriginoasã. Este însoțitã uneori de adenopatie satelitã şi semne generale: febriculã, cefalee, artralgii (diseminare septicemicã precoce). ECM evolueazã 3 – 4 sãptãtmâni sau mai mult, apoi pãleşte, fãrã sechele.

1. Faza secundarã

În 30 – 50% dintre cazuri ECM lipseşte sau trece neobservat. Faza secundarã poate coexista cu ECM (dacã este prelungit). Ea apare la câteva sãptãmâni sau luni dupã faza primarã.

A) Manifestãri cutanate: leziuni multiple de ECM cu semne generale.

a) Manifestãri articulare: artralgii precoce, frecvente, artrite (mai târziu şi mai rar). Artritele apar la articulațiile mari (genunchi), pot fi mono sau oligo – artrite. Tipic, artrita acutã apare în pusee scurte urmate de remisiuni. Poate evolua cãtre artritã cronicã.

a) Manifestãri cardiace: sincope, palpitații, dispnee, dureri toracice. ECG evidențiazã tulburãri de conducere atrioventricularã: bloc AV uneori complet. Poate sã aparã miocarditã sau pericarditã. Manifestãrile cardiace sut foarte variabile şi se vindecã fãrã sechele. Spitalizarea este obligatorie.

a) Manifestãri neurologice:

Meningo-radiculita senzitivã: debuteazã la nivelul înțepãturii şi se extinde la metamerele învecinate. Se caracterizeazã prin dureri foarte intense nocturne, greu de calmat cu antialgice şi antiinflamatorii. Se asociazã cu hipoestezie, scãderea forței musculare, abolirea reflexelor.

Atingeri motrice periferice sunt izolate şi rare.

Atingeri ale nervilor cranieni sunt frecvente şi afecteazã mai ales nervul facial uni sau bilateral.

Atingeri centrale: encefalitice, cerebeloase, medulare. Sunt rare şi izolate.

Atingerea meningeanã este mutã clinic, de obicei. Este o meningitã limfocitarã cu aproximativ 100 de elemente/mm^3, cu proteinorahie crescutã şi normoglicorahie. Se caracterizeazã prin creşterea oligoclonalã a gamaglobulinelor intratecale. Poate fi izolatã sau asociatã cu afectare neurologicã perifericã sau centralã.

A) Alte manifestãri rare: hepatitã granulomatoasã, afectãri oculare, ORL, musculare.

a) Manifestãri generale: astenie marcatã inexplicabilã în afebrilitate. Sunt rare.

3. Faza terțiarã. Manifestãrile acesteia apar dupã luni sau ani şi par primitive.

A) Manifestãri cutanate

Acrodermatita cronicã atrofiantã – maladia PICK-HERXHEIMER. Apare la membrele inferioare cel mai frecvent şi se caracterizeazã prin infiltrație inflamatorie nespecificã a pielii, mai mult sau mai puțin întinsã. Dupã mai multe luni sau ani apare atrofie cutanatã cu epiderm fin şi o rețea venoasã superficialã, foarte aparentã.

Limfocitom cutanat benign se caracterizeazã prin noduli de 1 – 2 cm diametru, roşii, violacei, care apar la nivelul lobului urechii, regiunii periareolare şi a scrotului.

b) Manifestãri articulare: mono sau oligoartritã la nivelul genunchilor.

c) Manifestãri neurologice: foarte variate – atingeri medulare asociate sau nu cu cele cerebrale (pseudosclerozã în plãci, demențã).

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinic

Diagnostic biologic

– standard – în limite normale

serologic – are specificitate variabilã: imunofluorescențã, hemaglutinare, ELISA, WESTERN – BLOT, evidențierea anticorpilor în LCR, lichid sinovial.

Izolarea Borreliei în culturi din sânge, LCR, biopsie a pielii sau sinovialei. Este dificil şi nu se foloseşte de rutinã.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al ECM tipic se face cu reacții secundare înțepãturilor altor acarieni sau insecte.

Diagnosticul diferențial al manifestãrilor generale se face cu manifestãri articulare, cardiace, neurologice de alte etiologii.

PROGNOSTIC

Tratatã corect are prognostic bun, dar existã riscul evoluției cãtre fazele secundare şi terțiare.

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului este sterilizarea organelor potențial infectate.

Tratamentul antibiotic se face cu betalactamine sau cicline în funcție de stadiul bolii:

- ECM izolat: Amoxicilinã 3 – 4 g/zi, sau Doxiciclinã 200 mg/zi, 10 zile
- ECM + faza secundarã: Amoxicilinã 6 – 8 g/zi sau Ceftriaxonã 2g/zi i.m. sau i.v., 20 de zile
- Faza terțiarã: Ceftriaxonã 2g/zi minimum o lunã.

PROFILAXIE

Profilaxia este dificil de realizat datoritã diversitãții rezervorului animal şi a rezistenței cãpuşelor la insecticide.

Profilaxia individualã constã în înlãturarea cãpuşelor cât mai rapid. La gravide, dupã înțepãtura de cãpuşã se administreazã Amoxicilinã datoritã riscului de infecție fetalã.

8.2.2. FEBRE RECURENTE

DEFINIȚIE

Febrele recurente sunt boli infecțioase determinate de spirochete din genul Borrelia care se transmit prin ințepãturi de insecte şi se caracterizeazã clinic prin febrã cu evoluție caracteristicã însoțitã de semne generale.

ETIOLOGIE

Spirochetele din genul Borrelia sunt bacterii extracelulare, mobile, helicoidale, cu lungimea de 10-15µm, care se cultivã dificil pe medii artificiale.

B. recurrentis produce febra recurentã cosmopolitã şi este transmisã prin înțepãturi de purici.

B. duttoni, B. hispanica, B. parkeri, B. venezuelensis determinã febre recurente regionale şi sunt transmise prin înțepãturi de cãpuşe.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența

Febra recurentã de purici (F.R.P.) este rarã, este prezentã în Africa de Est.

Febra recurentã de cãpuşe (F.R.C.) este endemicã pe glob, mai ales în zonele rurale.

Rezervor, transmitere

F.R.C. (cosmopolitã) este **strict umanã**. Este transmisã **de purici** infectați de la omul febril. **Contaminarea** se realizeazã prin leziuni de grataj, conjunctivale, dupã strivirea insectelor, cu eliberarea lichidului coelomic.

F. R. C. – rezervorul este reprezentat de **cãpuşe** din genul **ornithodore**, comtaminate pe toatã viața, transmițãtoare la descendenți şi de **mamifere** (rozãtoare şi domestice). Cãpuşele infecteazã omul prin înțepãturã, rar prin dejecte.

PATOGENIE

Faza **febrilã** a bolii corespunde cu faza de **diseminare bacteriemicã**.

În perioada de **remisiune** spirochetele sunt sechestrate în organele profunde.

Recãderile febrile se datoreazã emergenței variantelor antigenice, care scapã anticorpilor specifici.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 2 – 8 zile.

Debutul este extrem de brusc, cu febrã 40 – 41^{0}C, frisoane, algii difuze, congestia feței, injecție conjunctivalã.

Perioada de stare este caracterizatã de o succesiune de faze febrile, cu faze de apirexie.

1. Prima perioadã febrilã dureazã o sãptãmânã şi se caracterizeazã prin febrã în platou 40^{0}C, algii, cefalee, tulburãri digestive: anorexie, constipație, dureri abdominale, vãrsãturi, splenomegalie netã, însoțite sau nu de hepatomegalie şi de icter.

1. În a 7-a zi, are loc defervescența bruscã cu crizã sudoralã şi urinarã, astenie, 8 zile de **apirexie**.

1. Recurența febrilã are loc în a 14-a zi şi se manifestã prin aceeaşi simptomatologie ca la debut, dureazã 3 – 5 zile, este urmatã de criza sudoralã şi de apirexie. În FRP sunt douã recurențe, iar în FRC sunt mai multe.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este **esențial clinic**.

Date biologice de orientare: hiperleucocitozã cu neutrofilie, anemie, citolizã hepaticã.

Diagnosticul de certitudine constã în evidențierea Borreliei în sânge (în perioada febrilã), în stare proaspãtã prin colorație cu tuş de China sau examen microscopic pe fond negru, sau dupã colorație. Se mai pot face culturi din sânge pe medii speciale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu accesul de malarie, salmoneloza, leptospiroza, hepatita, tifosul exantematic, arboviroza.

PROGNOSTIC

Formele severe cu hepatonefritã gravã au mortalitate mare (40%).

Complicațiile oculare sunt frecvente: iridã, iridociclitã, nevritã opticã.

Mielita, miocardita, ruptura splinei sunt rare.

Corect tratatã, mortalitatea scade de la 40% la 3%.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic: betalactamine, cicline, fenicoli, macrolide. La debutul tratamentului poate sã aparã reacția Jarish – Herxheimar. Durata tratamentului este de 5 – 10 zile.

PROFILAXIE

Mãsurile de profilaxie constau în: izolarea bolnavilor şi tratamentul lor, dezinsecție cu DDT pe haine şi pe corp. profilaxia este greu de realizat datoritã rezervorului animal.

8.3. LEPTOSPIROZE

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Leptospirozele sunt zoonoze produse de spirochete din genul Leptospira.

ETIOLOGIE

Leptospirele sunt bacterii spiralate, helicoidale, mobile.

Genul Leptospira are 2 specii**: biflexa** şi **interogans** (unica patogenã).

Existã 23 de serogrupuri cu peste 130 serotipuri - cele mai frecvente sunt: L.ictero-haemorragiae, L. gripotyphosa, L. canicola, L. pomona, L. ballum.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia este legatã de condiții hidrometrice. Leptospirele trãiesc în apã, la pH alcalin.

Leptospiroza este rãspânditã pe tot globul, cu incidențã sezonierã-toamna.

Rezervorul este animal: rozãtoare (şobolan), câine, porc. Ele eliminã urinar leptospire pe sol, în apã.

Transmiterea.

Omul este un receptor accidental.

Transmiterea directã se face prin muşcãtura de şobolan sau contact cu animale.

Transmiterea indirectã este frecventã şi se face prin mediul hidric (lacuri, râuri). Penetrarea în organism se face prin **plãgi** şi **eroziuni** tegumentare şi mucoase, **conjunctive**, **inhalare** de picãturi sau aerosoli ai lichidelor contaminate.

Risc profesional au crescãtorii de animale, muncitorii agricoli în orezãrii, la canalizare, abatoare, veterinari.

Riscul în vacanțe constã în scãldatul în apã, pescuit, canotaj.

PATOGENIE

Dupã penetrarea cutaneo-mucoasã se produce bacteriemie, cu diseminare în organe, mai ales în meninge: hemoculturi şi LCR pozitive.

În a 7-a zi are loc fixarea în viscere, mai ales în ficat şi rinichi. Eliminarea urinarã are loc în a 12-a zi.

Recãderea febrilã din a 15-a zi este de naturã imunologicã.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 6 – 14 zile.

Debutul este **brutal** cu:

Sepsis: frisoane, febrã, hipotensiune, splenomegalie,

Sindrom algic: mialgii (+++), artralgii, cefalee,

Semne cutaneo-mucoase: sufuziuni conjunctivale bilaterale, vasodilatație cutanatã, epistaxis, herpes labial, rash cutanat,

Sindrom meningian: inconstant.

Febra dureazã 4 – 8 zile, are o ameliorare urmatã de o recrudescență, inconstantã, în a 15 – a zi (20% - L. ictero-haemorragiae).

Atingerile viscerale apar din a 3 – a zi. Cu cât sunt mai precoce cu atât sunt mai grave.

Afectarea **hepaticã** este prezentã în 70% din cazuri şi apare în 3 – 7 zile de la debut. Se manifestã prin icter "flamboyant". Sindromul icteric este mixt şi poate fi însoțit, sau nu, de scaune decolorate. Obiectiv se evidențiazã hepatomegalie dureroasã. Aminotransferazele sunt moderat crescute.

Afectarea **renalã** apare în 50% – 70% din cazuri şi se manifestã prin proteinurie, leucociturie şi uneori şi hematurie microscopicã. Poate sã aparã insuficiențã renalã acutã oligo – anuricã, ceea ce obligã la hemodializã. Evoluția este favorabilã, fãrã sechele.

Manifestãrile **neurologice** constau în:

sindrom meningian inconstant clinic (50%),

meningitã cu lichid clar cu pleiocitozã limfocitarã, pestrițã, proteinorahie moderatã, hipoglicorahie,

encefalitã – rarã, cu expresie polimorfã: tulburãri de conştiențã, confuzie, delir, halucinații, convulsii, rar, atingeri periferice.

Manifestãrile hemoragice din leptospirozã pot fi:

minore: epitaxis, gingivoragii,

viscerale; hemoptizii, hematemeze,

rare: trombopenie inconstantã, hipoprotrombinemie, sindrom de coagulare intravascularã diseminatã.

Afectarea **pulmonarã** apare în 30% din cazuri. Se manifestã prin: tuse, hemoptizie. Radiologic se observã: opacitãți floconoase sau infiltrate nesistematizate. Poate sã aparã sindrom de detresã respiratorie acutã cu risc de evoluție spre deces.

Leziunile **cardiace** apar în 5% din cazuri şi se manifestã prin miocarditã. Pe ECG se observã tulburãri de conducere şi de repolarizare puțin exprimate clinic. Afectarea cardiacã are prognostic sever.

Manifestãrile **oculare** se exprimã prin sufuziuni hemoragice conjunctivale, uveitã, corioretinitã.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul biologic: hiperleucocitozã cu neutrofilie, trombopenie, creşterea creatininenmiei, leucociturie, hiperbilirubinemie mixtã, citolizã moderatã, LCR: predominanțã limfocitarã şi proteinorahie moderatã.

Diagnosticul de certitudine cuprinde:

punerea în evidențã a leptospirei în sânge, în primele 5 zile, în faza bacteriemicã şi în LCR, urinã (din a 12-a zi). Între ziua a 6-a şi a 12-a este **faza mutã a laboratorului.** Se fac culturi lente, pe medii speciale. Leptospirele sunt dificil de evidențiat.

serologie: anticorpii apar cãtre a 12-a zi, nivelul lor creşte progresiv pânã în a 50-a zi, apoi scad lent. Reacția de **depistare rapidã** constã în microaglutinare pe lamã cu antigenul TR comun mai multor leptospire. Reacția de **confirmare** – serotipare prin reacția de aglutinare – lizã MARTIN – PETIT (RAL) este reacția de referințã. Antibioticoterapia întârzie apariția anticorpilor şi atenueazã reacțiile serologice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Formele icterice cu insuficiențã renalã acutã se diferențiazã de: angiocolitã, febrã bilioasã hemoglobinuricã, febrã galbenã.

Formele cu febrã, mialgii, insuficiențã renalã acutã însoțite sau nu de semne hemoragice, trebuie diferențiate de febra hemoragicã cu virusul HANTAAN.

Formele meningiene pure se diferențiazã de alte meningite limfocitare acute.

Formele severe trebuie diferențiate de: sindromul de detresã respiratorie acutã, şocul cardiogen febril, sindromul abdominal febril pseudochirurgical.

EVOLUȚIE

Evoluția este favorabilã, fãrã sechele, în absența patologiei renale sau hepatice.

Formele grave apar la alcoolici şi imunodeprimați, caracterizate prin atingere polivisceralã.

Factori de prognostic sever: tulburãri de conştiențã, hipoprotrombinemie (TP sub 50%), semene clinice sau/şi electrice de miocarditã, pneumopatia radiologicã, hiperleucocitoza peste 30.000/mm^3 şi trombopenie sub 50.000/mm^3.

Prognosticul depinde de virulența germenului şi patologia subiacentã.

TRATAMENT

Antibioticoterapia : penicilinã G 150.000 u/Kg/zi în perfuzie. La alergici la betalactamine se utilizeazã cicline: doxiciclinã, minociclinã – 3 mg/Kg/zi într-o perfuzie unicã. Durata minimã a tratamentului este de 10 zile şi trebuie prelungitã în cazul afectãrilor oculare.

Tratamentul simptomatic este specific fiecãrei complicații: reechilibrare hidroelectroliticã, transfuzie, imunoglobuline, plasmaferezã, hemodializã, asistare ventilatorie.

PROFILAXIE

Profilaxia nespecificã: prevenirea contaminãrii profesionale prin folosirea de mãnuşi, ochelari, cizme, costum protector, deratizare, reguli de igienã la scãldat.

Profilaxia specificã: vaccinarea cu vaccinul antileptospira ictero- haemorragiae este bine tolerat, eficace (98%). Se fac 3 injecții – 2 injecții de 1 ml la 15 zile interval şi o injecție dupã 3 luni, cu rapel la fiecare 2 ani. Este indicat pentru profilaxia bolilor profesionale.

8.4. TRICHINELOZA

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Trichineloza este o boalã acutã determinatã de infestarea omului pe cale digestivã cu nematodul Trichinella spiralis, ale cãrei larve, introduse cu carnea infestatã, migreazã din intestin şi se localizeazã în muşchi şi sistemul nervos producând: diaree, dureri musculare difuze, febrã, manifestãri alergice şi neurologice, miocarditã.

ETIOLOGIE

Trichinella spiralis este un vierme **nematod**, cu lungimea de 1,5- 4 mm. A fost identificat la peste 100 de specii animale, printre care: porc, şobolan, urs, mistreț, vulpe, câine, pisică.

Existã 3 subspecii de Trichinela : T. spiralis prezentã mai ales la porc, T. nativa prezentã în regiunile arctice şi T. nelsoni prezentã în Africa.

Ciclul biologic al parazitului la om:

Carnea (cel mai frecvent de porc) infestatã cu larve închistate de Trichinella ajunge în tubul digestiv al omului. Aici este distrus chistul de cãtre sucul gastric şi larvele sunt eliberate.

În 5–7 zile, larvele se transformã în viermi adulți , cei masculini sunt eliminați din intestin, iar femelele vivipare pãtrund în mucoasa intestinalã, unde depun larve care trec în spațiile limfatice, ajungând în canalul toracic şi de aici în sânge.

Apoi se fixeazã în țesuturi şi în special în musculatura scheletului.

Dupã circa 50 zile se înconjoarã de un perete chistic şi pot rãmâne vii ani de zile în aceastã formã. La om, dupã 6 luni, chistul se calcificã.

EPIDEMIOLOGIE

Trichineloza este rãspânditã pe tot globul (excepție Australia);fiind frecventã în zonele temperate şi reci.

Rezervorul de infecție este reprezentat de :porcine, mistreț, urs, şobolan.

Porcii se infesteazã de la şobolani sau de la rozãtoarele pe care le consumã.În România au fost identificate 18 specii animale infestate cu larve de Trichinella.

Calea de transmitere este reprezentatã de consumul de carne infestatã de porc, mistreț, urs (preparate vânãtoreşti), mezeluri, carne crudã (pastramã, afumãturi) – carne ce conține larve vii.

Boala nu se transmite de la om la om.

Carnea animalelor rãmâne infestatã când este conservatã la frigider sau înghețatã.

Receptivitatea este generalã, boala nu lasã imunitate.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Larvele de Trichinella se fixează în muşchii striaţi, de preferinţă:deltoid, bicepşi, intercostali, maseteri, diafragm, gastrocnemieni, musculatura externã a ochiului, muşchii limbii. În cazul infestãrilor masive pot exista 1500 larve / mm^3 .

În SNC, miocard şi globul ocular, larvele sunt distruse şi dispar. Fibrele musculare cu larve se edemaţiazã, dispar striaţiile şi apare degenerescenţã bazofilã. Deasemenea apare inflamaţie interstiţialã cu edem şi infiltrat cu polimorfonucleare şi eozinofile.

Manifestãrile alergice apar la 2-3 sãptãmâni de la infestare şi pot fi: infiltrat Löffler, miocarditã eozinofilicã, creşterea imunoglobulinelor de tip Ig E.

TABLOU CLINIC

Manifestãrile clinice apar la ingestia unor cantitãţi mari de larve şi depind de reactivitatea alergicã a organismului.

Când infestarea este mare apar tulburãri digestive: greaţã, vãrsãturi, diaree.

Incubaţia este în medie 9 – 14 zile cu limite cuprinse între 2 – 28 zile).

Boala evolueazã în trei stadii:

1. Stadiul intestinal caracterizat de dureri abdominale, anorexie, greţuri, diaree.

2. Stadiul de invazie muscularã este determinat de migrarea larvelor în muşchi şi este caracterizat de manifestãri musculare, alergice, tulburãri neuropsihice, respiratorii şi cardio-vasculare.

Manifestãrile musculare întâlnite de obicei sunt: dureri musculare, tumefierea muşchilor, senzaţie de tensiune dureroasã, dificultate în mers, masticaţie, deglutiţie, respiraţie.

Manifestãrile alergice în trichinelozã sunt: erupţii urticariene pruriginoase, edeme periorbitare şi ale feţei, febrã 38 – 40^0 care persistã multe zile.

Tulburãrile neuropsihice sunt determinate de invazia creierului cu larve: cefalee, apatie, ameţeli, meningism, confuzii, comã.

Manifestãrile respiratorii care pot apare în trichinelozã sunt: tuse, sputã hemoptoicã.

Manifestãrile cardio-vasculare sunt determinate de miocardita care apare în trichinelozã şi acestea sunt: zgomote cardiace asurzite, tahicardie, ritm de galop, sufluri, modificãri EKG.

3. Stadiul de convalescenţã coincide cu faza de închistare a larvelor şi se caracterizeazã prin retrocedarea treptatã a manifestãrilor clinice.

FORMELE CLINICE în trichinelozã pot fi : **uşoare**, în care simptomele sunt mult atenuate, atipice, în care lipsesc manifestãrile sugestive, mai ales cele musculare şi alergice**, comune**, în care sunt prezente majoritatea semnelor clinice descrise, **severe,** în care predominã semnele de toxemie şi cele neuropsihice.în trichinelozã sunt foarte frecvente formele subclinice, **asimptomatice.**

COMPLICAŢII

Complicaţiile care pot apare în trichinelozã sunt:

- tulburãri neurologice de **localizare cerebralã** (leziuni de focar) care se datoreazã reacţiei inflamatorii faţã de larvele de trichinã ajunse în creier şi prin reacţii alergice **(capilaritã alergicã).** Clinic se manifestã prin paralizii de nervi cranieni, psihoze, tablou de meningitã.

- **miocardita** trichinozicã care se manifestã prin tahicardie, ritm de galop, zgomote cardiace asurzite, sufluri, modificãri EKG. Miocardita trebuie monitorizatã şi în convalescenţã.

- manifestãri reziduale care se mențin mai mult de 6 luni: dureri musculare, cefalee, dureri articulare, fenomene alergice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date:

- **epidemiologice** (consum de carne infestatã);

- **clinice** (cele descrise);

- **de laborator**: hemoleucogramã, nivelurile LDH, CPK, reacții serologice, biopsie muscularã.

Hemoleucograma evidențiazã **leucocitozã şi eozinofilie (10 – 75%)**, anemie.

Lactic-dehidrogenaza **(LDH)** şi creatin-kinaza **(CPK)**, cresc deoarece sunt enzime eliberate prin distrugerile musculare.

Testul **intradermic** cu antigen de Trichinella este rareori folosit şi evidențiazã starea de sensibilizare a gazdei la proteinele larvare.

Reacțiile serologice utilizate în diagnosticul trichinelozei, pozitive la 3 – 5 sãptãmâni de la infestare, sunt:

- reacția de precipitare larvarã, este specificã, rapidã şi indicã diagnosticul;

- RFC;

- test de aglutinare pe lamã;

- imunofluorescența şi testul ELISA – sensibile şi specifice.

Cea mai sigurã metodã de diagnostic este **biopsia** muscularã care evidențiazã microscopic larvele din muşchi. Se efectueazã dupã 3 – 4 sãptãmâni de boalã, din deltoid, biceps sau gastrocnemian.

În situații epidemiologice deosebite se poate recurge la evidențierea parazitului în scaun, sânge, lichid cefalorahidian (LCR) sau muşchi. În scaun, parazitul adult apare la 2 – 3 zile de la consumul cãrnii, este maximã la 7 – 8 zile şi poate rãmâne pânã la 3 sãptãmâni. Pentru evidențierea larvelor este necesar un examen special. Un examen coproparazitologic simplu repetat negativ nu infirmã diagnosticul.

În sânge, LCR, exudate pleurale, peritoneu larvele sunt evidențiate prin metoda de concentrare Stabli (rezultatul negativ nu infirmã diagnosticul).

În muşchi pot exista larve libere la maximum 10 – 15 zile de la infestare. Închistarea începe la minimum 5 sãptãmâni, larvele apar spiralate înconjurate de o capsulã hialinã cu reacție celularã inflamatorie în jur.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu gripa, meningita acutã, septicemia, febrã tifoidã, dermatomiozita, polimiozita, poliomielita, polinevrita etc.

PROGNOSTIC

Evoluția este de obicei favorabilã, cu retrocedarea simptomatologiei.

Prognostic nefavorabil au formele severe, cu manifestãri neurologice, sau persoanele cu deficiențe organice anterioare.

TRATAMENT

Tratamentul depinde de forma clinicã a bolii şi cuprinde:

1. Tratament igieno-dietetic - repaus la pat obligatoriu, dieta bogatã în calorii, glucide, vitamine;

2. Tratament de eliminare a larvelor ingerate, imediat dupã prânzul presupus infestant şi în următoarele 10 – 14 zile: purgative ($MgSO_4$), vermifuge, Tiabendazol (Mintezol) în trichineloza instalatã în doze de 50 mg/Kgcorp/zi, în 2 prize la adulți şi 25 mg/Kg corp/zi la copii, 5 zile, Flubendazol, Albendazol – 400 mg/zi, Mebendazol (Vermox) – 200 mg/zi, timp de 5 zile la adulți şi 100 mg/zi, 5 zile la copii peste 2 ani, Dietilcarbamazina (Loxuran) – 6 mg/Kg corp/zi în serii de 10 zile timp de 2 – 3 luni, la adulți şi 2 mg/Kgcorp/zi, 7 –10 zile, la copii. Dietilcarbamazina favorizează pãtrunderea leucocitelor în chisturi şi determinã dezagregarea larvelor; corticoterapia scade eficacitatea leucocitelor, de aceea Loxuran-ul se administrează după depăşirea fazei toxice a bolii. Toate antihelminticele sunt contraindicate la gravide.

3. Tratament patogenic: glucocorticosteroizi (Prednison – 1 mg/Kg corp/zi) care are acțiune favorabilã asupra fenomenelor alergice; este indicat în formele severe, cu edeme mari şi febrã.

În meningoencefalita trichinelotică se asociază antihelminticele şi corticoterapia cu medicația depletivã (Manitol 20%, Furosemid).

În tromboflebitele care complică trichineloza se administrează anticoagulante.

Tratamentul miocarditei se face cu coronarodilatatoare şi depletive – digitala fiind ineficientă.

Tratamentul cu calciu are efecte antialergice adjuvante, dar favorizează calcifierea chisturilor.

PROFILAXIE

Profilaxia se realizează prin mãsuri sanitar-veterinare: controlul trichinoscopic al cãrnii (obligatoriu), prevenirea infestãrii porcilor prin deratizare, distrugerea larvelor prin refrigerație rapidã, la 35^0 şi congelare timp de 3 luni la minim -18^0, iradierea cãrnii cu raze gamma de ^{60}Co.

De asemenea, este necesarã educarea populației pentru evitarea consumului de carne crudã (afumatã) necontrolatã şi prelucrarea termicã a cãrnii prin fierbere.

8.5 BOLI DE INOCULARE

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

Tegumentul indemn constituie o barierã importantã pentru majoritatea agenților infecțioşi. Flora normalã: **Propionibacterium acnes, Corinebacteriile** exercitã un efect protector care este întãrit de pH-ul scãzut, producția de acizi graşi saturați şi descuamația cutanatã.

8.5.1. PASTEURELOZA UMANÃ

ETIOLOGIE

Este produsã de **Pasteurella multocida** care este un bacil gramnegativ mic.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul principal este animal: pisicã, câine, alte mamifere, pãsãri, dar şi mediul exterior.

Contaminarea umanã se face prin **muşcãturã** sau **zgârieturã animalã** sau prin **înțepãturã vegetalã**.

TABLOU CLINIC

Incubația este scurtã, de 3 – 6 ore, rar mai mult, dar întotdeauna sub 24 de ore.

Simptomatologia este dominatã de durere. **Plaga**, cel mai frecvent la mânã, devine foarte dureroasã, edemațiatã, roşie, cu scurgere de serozitate şi puroi. Poate apãrea limfangitã, adenopatie loco-regionalã, artritã de vecinãtate, flegmon, bacteriemie cu localizare visceralã secundarã.

Inocularea ocularã antreneazã conjunctivita cu adenopatie (pretragus).

Complicațiile tardive apar în absența tratamentului.

Forma subacutã apare dupã o remisiune cu duratã variabilã: manifestãri articulare şi tulburãri trofice care formeazã **sindromul algo-neuro-distrofic** al membrului atins, eritem nodos.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se pune pe urmãtoarele date:

Circumstanțele apariției

Percocitatea şi importanța durerii, disproporționatã în raport cu plaga

Izolarea germenului din puroi şi culturi.

TRATAMENT

Tratamentul de **primã intenție** în forma acutã: Doxiciclinã 200 mg/zi **10 zile,** Amoxicilinã 50 mg/Kg/zi **la copii sub 8 ani**, macrolide 50 mg/Kg/zi, fluorochinolone (dupã vârsta de 15 ani).

Tratamentul chrurgical este indicat în flegmon, celulitã.

În **formele septicemice** se administreazã: Amoxicilinã 100mg/Kg/zi sau Doxiciclinã 200 – 300mg/zi **10 – 15 zile.**

Antibioticele nu mai sunt utile în stadiul algo-neuro-distrofic.

PROFILAXIE

Tratamentul profilactic se face cu Doxiciclinã 200 mg/zi sau Amoxicilinã 50 mg/Kg/zi timp de 5 – 10 zile.

8.5.2. RUJETUL PORCULUI

ETIOLOGIE

Agentul etiologic este **Erysipelothrix rhusiopatiae** care este un bacil grampozitiv aerob, facultativ anaerob.

EPIDEMIOLOGIE

Contaminarea se face prin contact cu porci, rãnire cu os de porc, oaie, peşte sau cu crustacee.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 12 – 48 ore.

Simptomatologia: la nivelul plãgii apare o zonã eritematoasã, liliachie, edemețiatã, limitatã, cu senzația de arsurã. Apare şi o febriculã. Rar poate apare artritã de vecinãtate, bacterimie cu endocarditã (excepțional la imunodeprimați).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este sugerat de contextul profesional: mãcelari, pescari, bucãtari. Diagnosticul biologic este dificil.

TRATAMENT

Tratamentul se face cu Penicilinã G sau V sau Amoxicilinã.

8.5.3. TULAREMIA

ETIOLOGIE

Tularemia este produsã de **Francisella tularensis**.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul este reprezentat de iepuri în 95% dintre cazuri şi de alte rozãtoare.

Contaminarea se face prin manipularea animalelor.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 1- 4 zile (în medie 4 zile).

Simptomatologia cuprinde asocierea unei ulcerații cutanate cu o adenopatie inflamatorie satelitã, care poate supura luni de zile.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul bacteriologic este dificil, iar serologia este tardivã.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic se face cu Doxiciclinã sau Tiamfenicol + aminoglicozid.

Tratamentul chirurgical constã în drenajul adenopatiei (excepțional).

8.5.4. BOALA GHEARELOR DE PISICĂ (LIMFORETICULOZA BENIGNÃ DE INOCULARE)

ETIOLOGIE

Este produsã de **Bartonella henslae** şi mai rar de **Afipia felis**.

EPIDEMIOLOGIE

Contaminarea se produce prin muşcãturã sau zgârieturã de pisicã (frecvent) sau înțepãturã vegetalã (rar).

TABLOU CLINIC

Incubația este de 7 – 60 de zile.

Simptomatologia: una sau mai multe adenopatii în teritoriul de drenaj, voluminoase, ferme, indolore sau dureroase, uneori fixate la piele, pe cale de fistulizare însoțite sau nu de semne generale.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este histologic dupã biopsia adenopatiei şi colorație WHARTING – STARRY, izolarea germenului şi serologia fiind greu de interpretat.

PROGNOSTIC

Evoluția este spre vindecare spontanã în mai multe luni, uneori cu fistulizare. Poate apãrea eritem nodos. Excepțional apar forme sistemice.

TRATAMENT

Tratamentul **de primã intenție:** cicline, fluorochinolone, Rifampicinã, cu duratã minimã de o lunã. Este inconstant eficace.

Tratamentul **de a doua intenție**: aminoglicozide.

8.5.5. ALTE MALADII DE INOCULARE

Antraxul (cãrbunele) este produs de **Bacillus anthracis** şi este transmis prim manipularea pielii, lânii sau pudrei de oase contaminate.

Sodoku este produs de **Spirillum minus** şi bacteriemiile cu **Haverhillia multiformis**. Este transmis prin muşcãtura de şobolan.

Tratamentul se face cu Penicilina G.

9. INFECȚII CU GERMENI ANAEROBI

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

9.1. GENERALITÃȚI

Bacteriile anaerobe au o serie de proprietãți care le oferã un loc aparte în cadrul bolilor infecțioase şi anume:

- dominã din punct de vedere numeric flora normalã umanã şi animalã;
- produc uneori infecții grave, cu mortalitate ridicatã;
- necesitã mãsuri speciale de recoltare şi transport ale probelor biologice;
- izolarea şi identificarea bacteriilor anaerobe se realizeazã greu şi necesitã mult timp;
- sunt greu de diagnosticat;
- tratamentul lor este complex, de obicei fiind implicați germeni aerobi şi anaerobi;
- numãrul bacteriilor anaerobe rezistente la antibiotice este în creştere;
- unele din noile chimioterapice au eficacitate scãzutã sau absentã pe germenii anaerobi;
- de obicei este necesar şi tratament chirurgical (drenare şi debridare).

Bacteriile anaerobe sunt bacteriile care nu cresc pe medii solide cu 10% CO_2 în aer (18% O_2). Ele cresc în mediu cu presiune scãzutã de oxigen.

Bacteriile microaerofile cresc puțin sau deloc pe medii aerobe, dar cresc in aer cu 10% CO_2.

TAXONOMIE

Studiile genetice recente au permis realizarea unei noi clasificări şi denumiri a bacteriilor anaerobe. Diferențele genetice între germeni asemãnãtori din punct de vedere microbologic explicã diferențele care apar între tipul şi gravitatea infecțiilor produse de aceştia, precum şi a sensibilității diferite la antibiotice.

CLASIFICARE

Bacili gram negativi

1. imobili :

• fusobacterium: nucleatum, necrophorum, mortiferum, varium ;

• bacteroides :fragilis ,distasonis, ovalus ,vulgatus, gracilis, ureolyticus;

• porphyromonas : asaccharolytica, saccharolytica;

• prevotella (pigmentați): corporis, denticola, intermedia, melaninogenica, nigrescens;

• (nepigmentați): oris, oralis, bividia;

• bilophila wadsworthia;

2. mobili-wolinella;

-campylobacter.

Coci gram negativi – veillonella

Coci gram pozitivi – peptostreptococcus :anaerobiens, imtermedius, prevotii;

- streptococi microaerofili.

Bacili gram pozitivi

1. sporulați –clostridium :perfringens, ramosus, septicum, novyi, histolyticum, sporogenes, bifermentas, difficile, botulinum, tetani.

2. nesporulați –actinomyces : israelii, meyerii, odontolyticus, viscosum;

• -propionibacterium: propionicum, acnes;

• -bifidobacterium dentium.

Germenii anaerobi cu importanță clinicã (determinã 2/3 din infecții)sunt : bacteroides fragilis, prevotella (speciile pigmentate), porphyromonas, fusobacterium nucleatum, peptostreptococcus, clostridium perfringens , clostridium ramosus.

Flora normalã

Germenii anaerobi predominã în zone ale corpului expuse aerului: piele, cavitatea oralã, cavitatea nazalã, faringe. Aceasta se explicã prin existența florei aerobe care consumã oxigenul, precum şi prin existența microhabitatelor fãrã oxigen: crevase gingivale, cripte amigdaliene, foliculi piloşi şi glande sebacee.

Microflora indigenã poate fi profund modificatã de statusul fiziopatologic sau de tratamente antibiotice şi citostatice. De exemplu, în mod normal stomacul conține foarte puțini germeni datoritã pH-ului acid. Boala ulceroasã, neoplaziile gastrice, tratamentul cu blocanți H_2 sau antiacide determinã creşterea numãrului de germeni, uneori pânã la valori asemãnãtoare celor din colon. De asemenea, vârsta şi sarcina pot influența calitativ sau cantitativ flora normalã a organismului.

Pe piele predominã propionibacterium (mai ales acnes), la nivelul foliculului pilos şi a glandelor sebacee propionibacterium (acnes, granulosum), la nivelul zonelor cu umiditate crescutã (axilã, fose nazale) – propionibacterium avidum.

În cavitatea nazalã existã o florã asemãnãtoare celei de la nivelul pielii (P. acnes).

În orofaringe predominã: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium necrophorum.

În cavitatea oralã, flora anaerobã se gãseşte la nivelul criptelor amigdaliene, a celor linguale, a plãcii dentare şi a crevaselor gingivale unde existã potențiale scãzute de oxidoreducere.

Placa dentarã reprezintã un depozit de bacterii aflate într-o matrice adezivã, formatã din glicoproteine şi polimeri proteici bacterieni extracelulari.

În salivã sunt 10^{7}-10^{8} germeni/ml, cuprinzând specii de: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Campylobacter, Fusobacterium, Wolinella, Actinomyces, Lactobacillus, Veilonella, Peptostreptococcus, Treponema.

La nivelul stomacului şi a intestinului subțire sunt 10-1000 germeni/ml care provin din orofaringe prin înghițire. În ileonul terminal sunt 10^{4}-10^{6}germeni/ml.

Cea mai mare concentrare de germeni este la nivelul colonului, 10^{11}pe gram de substanțã uscatã. Bacteriile anaerobe sunt predominante (1000/1) fațã de aerobe. Speciile cel mai frecvent întâlnite sunt : B.fragilis, Peptostreptococ, Clostridium.

Germenii anaerobi prezenți la nivelul uretrei, atât la bãrbați cât şi la femei, sunt : Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium, Clostridium.

Flora bacterianã normalã are un rol important în fiziologia organismului uman, si anume:

- previne colonizarea cu florã patogenã;
- reprezintã un stimul imun nespecific încã de la naştere;
- produce bacteriocidine şi produşi de degradare toxici care inhibã dezvoltarea germenilor patogeni;
- favorizeazã menținerea pH acid în anumite regiuni ;
- producerea vitaminei K(E. coli, B. fragilis);
- deconjugarea acizilor biliari în intestin (B. fragilis, fusobacterium)
- degradarea resturilor hidrocarbonate nedigerate (fibre celulozice);
- metabolizarea unor medicamente: digoxina (antibioticele care distrug flora anaerobã ca: eritromicin tetraciclina cresc nivelul seric al digoxinei).

Flora anaerobã normalã poate avea efecte negative asupra organismului în anumite condiții favorizante ceea ce duce la îmbolnãviri grave.

- Contaminarea intestinului subțire cu germeni anaerobi din colon poate fi determinatã de urmãtoarele condiții patologice: malabsorbție, diaree, steatoree, deficit de vitamina B 12, malnutriție proteicã, fistulã gastrocolicã sau enterocolicã postoperatorie, ansã oarbã chirurgicalã, diverticul, scãderea aciditãții gastrice, infecții ale cãilor biliare drenate în intestin, deficit de IgA, lipsa aportului alimentar, alcoolismul, neuropatia diabeticã, sclerodermie intestinalã, by pass ileal pentru obezitate (acidozã d lacticã care apare prin creşterea numãrului de bacili gram pozitivi

nesporulați care au ca produs de metabolism acidul d lactic; bolnavul are confuzie, scãderea coordonãrii, ataxie, amețeli, astenie, comportament ostil).

Bacteriile anaerobe pot fi implicate în favorizarea cancerului de colon şi de sân prin degradarea unor glicozizi flavonoizi alimentari cu rol anticarcinogenetic (Cl. orbiscindens).

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu germeni anaerobi au ca origine în majoritatea cazurilor flora indigenã. Origine exogenã au :

- gangrena gazoasã posttraumaticã (excepție face gangrena gazoasã prin rãni de rãzboi când infecția clostridialã se datoreazã igenei deficitare- originea germenilor fiind colonicã şi nu teluricã, aşa cum au demonstrat o serie de studii epidemiologie din timpul celui de-al doilea rãzboi mondial);
- infecțile cu Clostridium perfringens: toxiinfecții alimentare, diaree postantibiotice, entritã necrozantã, botulismul copiilor (şi probabil şi unele cazuri la adult), botulismul posttraumatic;
- tetanosul;
- infecțiile plãgilor produse prin muşcãturã de om sau animal;
- infecții cu transmitere sexualã: granuloma inghinalae, ulcere genitale cu anaerobi;
- infecții ale tractului genital la femei dupã introducerea sterilетului: actinomicozã cervicalã, vaginitã bacterianã.

PATOGENIE

Factorii patogenici determinanți în infecțiile cu germeni anaerobi sunt:

- sursa – flora normalã;
- distrugerea barierelor anatomice: chirurgical, traumatic, boli preexistente;
- mecanisme imune antibacteriene: anticorpi, sistemul complement, neutrofilele, rãspunsul imun celular;
- scãderea potențialului de oxido – reducere;
- mãrimea inoculului bacterian;
- sinergia cu alți germeni;
- virulența bacteriilor:
- aderența: porphyromonas gingivalis, bacilus fragilis, B. melaninogenicus, F. nucleatum
- invazie: hialuronidaza, fosfolipaza, colagenaza,
- toxine: Cl. Perfringens, α toxinã (fosfolipaza C – hidroliza lecitinei şi sfingomielinei din membrana celularã a eritrocitelor, trombocitelor, celulelor endoteliale şi musculare, determinând afectarea capilarelor)
- enzime: superoxid dismutaza – ajutã bacteriile sã trãiascã în mediul cu oxigen
- constituenți de suprafață: endotoxine şi lipopolizaharide care inhibã migrarea macrofagelor

Coondițiile predispozante ale infecțiilor cu anaerobi sunt:

- generale: diabet zaharat, corticoterapie, neutropenie, hipogamaglobulinemie, neoplazii, imunosupresie, tratament citotoxic, splenectomie, boli de colagen;
- scãderea potențialului redox: obstrucție cu stazã, anoxie tisularã, distrugerea țesuturilor, infecții aerobe, corpi strãini, insuficiențã vascularã.

Germenii anaerobi leagã opsoninele, împiedicându-le sã acționeze asupra germenilor aerobi. Astfel infecțiile mixte aerobi – anaerobi sunt infecții sinergice.

De asemeni, prin toxinele şi enzimele lor, anaerobii deprimã funcția neutrofilelor, macrofagelor şi limfocitelor. Acizii graşi cu lanț scurt produşi de speciile de Bacteroides inhibã acțiunea neutrofilelor.

Interacțiunea între macrofagele peritoneale şi B. fragilis determinã formarea depozitelor de fibrinã, ceea ce scade clearance – ul bacterial.

SPECTRUL CLINIC AL INFECȚIILOR CU ANAEROBI

Infecțiile SNC: abces cerebral, empiem subdural.

Germenii anaerobi infecteazã SNC prin contiguitate de la infecții de vecinãtate: sinuzite, otite medii, mastoidite, de obicei cronice, sau infecții dentare şi ale cavitãții orale, sau pe cale hematogenã de la infecții pulmonare, pleurale sau endocarditã.

Infecțiile hematogene determinã abcese multiple.

Etiologie: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Clostridium, Actinomyces, B. fragilis.

Infecțiile la nivelul capului şi gâtului: otitã medie cronicã, mastoiditã cronicã, sinuzitã cronicã, abces periamigdalian, infecții ale pãrților moi, infecții odontogene, suprainfecții ale plãgilor postoperatorii.

Pot fi infecții severe cu prognostic letal.

Etiologie: În otita medie cronicã în 30 – 50% cazuri sunt implicați anaerobi, în cholesteatom, mastoiditã în 90% cazuri sunt anaerobi, de obicei flora normalã a cãilor aeriene superioare şi B. fragilis. Se asociazã frecvent cu aerobi: S. aureus, P. aeruginosa, coliformi. Abcesul periamigdalian este produs de flora orofaringianã, F. necrophorum (de obicei precedate de infecții dentare şi faringiene). Infecțiile odontogene: abces periapical, extindere la osul alveolar, la țesuturile moi, periorbitar, intraorbitar, mediastinitã, intracranian sunt de asemeni determinate de germeni anaerobi.

Infecțiile pleuropulmonare se produc prin aspirare şi se datoreazã gingivitelor şi infecțiilor periodontale. Formele clinice pot fi: pneumonitã necomplicatã, pânã la pneumonie necrozantã cu multiple abcese şi empiem.

Etiologia acestor infecții este reprezentatã de flora orofaringianã (bacili gram negativi, gram pozitivi, coci gram pozitivi, aerobi şi anaerobi).

Bacteriemia cu anaerobi este mai rarã în prezent.

Etiologie: În 2/3 din cazuri bacili anaerobi gram negativi (B. fragilis), peptostreptococi, clostridii. De obicei este polimicrobianã, asociați fiind Leptotrichia, Selenomonas, Anaerobiospirillum.

De obicei bacteremia este secundarã unui focar primar de infecție. Când etiologia este dominatã de B. fragilis, punctul de plecare este intestinul sau tractul genital. Mai rar, infecții pleuropulmonare ale pielii şi țesuturilor moi pot fi focarul primar.

Infecții intraabdominale

Etiologia este în 99% din cazuri flora colonicã normalã. Cel mai frecvent aerob este E. coli, mai rar, streptococi viridans şi enterococi. Dintre anaerobi mai frecvent sunt implicați: B. fragilis

(73%), B. thetaiotaomicron (70%), Peptostreptococcus micros (57%), Bilophila wadsworthia (47%).

Infecțiile asociate carcinomului colonic sunt determinate de: C. perfringens, C.septicum, C. tertium (uneori infecția este primul semn al neoplaziei).

Infecțiile cãilor biliare sunt determinate de E. coli, Klebsiella, C. perfringens, B. fragilis (anaerobii apar la persoane în vârstã, litiazã biliarã, carcinom biliar şi postoperator).

Infecțiile genitale la femeie

Etiologie: Peptostreptococcus, Prevotella(bividia, distens), Porphyromonas, clostridii(inclusiv C. perfringens), Actinomyces, Eubacterium nodatum. Rar esteimplicat B. fragilis, dar aratã un prognostic sever. Frecvent se asociazã aerobi(streptococi grup A, B, viridans, E. coli, gonococi, chlamidii, micoplasme).

Formele clinice variazã: abces perineal, endometritã , salpingitã, abces tuboovarian, peritonitã pelvinã, piometritã, avort septic. Evoluția poate fi severã, letalã.

Infecțiile țesuturilor moi*:*

- infecții superficiale: celulitã, ulcere cutanate infectate, chist sebaceu infectat, piodermitã, hidrosadenitã,

- infecții profunde: abces subcutanat, ulcer diabetic infectat, escare infectate, plãgi muşcate infectate, noma, arsuri infectate;

- infecții ale fasciilor: fasceitã necrozantã, fasceitã clostridialã,

- infecții ale muşchilor: gangrena gazoasã, celulita necrozantã nonclostridialã, abces muscular, gangrenã vascularã.

Aceste infecții au evoluție gravã , cu senme clinice generale de toxemie şi necesitã tratament chirurgical (revascularizare, debridare, drenaj) asociat celui antimicrobian.

Etiologia este dominatã de :B. fragilis, Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, coci gram pozitivi anaerobi, clostridii. Se asociazã frecvent cu aerobi:streptococi grup A,B, viridans, enterococi, stafilococi. Eikenella corrodens este prezentã în infecțiile plãgilor prin muşcãturã de om, iar Pasteurella multocida în cele produse de animale.

Osteomielita

În 2/3 din cazuri infecția este situatã la membrele inferioare şi pelvis.

Infecția se realizeazã pe cale hematogenã, intraoperator prin introducerea de corpuri strãine sau prin suprainfecția unei osteomielite cu aerobi.

Condițiile favorizante ale osteomielitei cu anaerobi sunt : diabetul zaharat, traumatisme severe, afecțiuni vasculare. Osteomielita oaselor feței şi a craniului se produc prin extinderea unei infecții cronice ca otita medie, sinuzita, mastoidita, infecții odontogene.

Etiologie: 50% din cazuri : peptostreptococi, 20-30 % din cazuri bacili anaerobi gram negativi.

Colita pseudomembranoasã

Este determinatã de **C. difficille**, dar în unele cazuri poate fi implicat S. aureus sau alte specii de Clostridium.

Colita post antibiotice poate fi determinatã de C. difficille, dar mai rar.

C. difficille produce o seire de toxine, mai importante sunt enterotoxina şi citotoxina. Tratamentul antibiotic distruge flora normalã, aceasta fiind cauza determinantã a bolii.

Semnele clinice pot apare în cursul terapiei cu antibioice, dar şi la 6 sãptãmâni dupã oprirea acestuia.

Diagnosticul de certitudine se pune pe prezența pseudomembranelor gãlbui evidențiate la endoscopie.

Tratamentul se face cu Vancomicinã sau Metronidazol pe cale oralã. Parenteral este preferat Metronidazolul deoarece atinge concentrații mari în lumenul intestinal în cazul acestei administrãri. Recãderile sunt frecvente (25 – 30% din cazuri) şi uneori multiple. În acest caz se poate administra o drojdie Saccharomyces boulardii. Un rol important îl are tratamentul de susținere şi de reechilibrare electroliticã.

TABLOU CLINIC

Semnele clinice caracteristice infecțiilor cu germeni anaerobi sunt:

- leziuni sau secreții urât mirositoare
- localizare în apropierea suprafețelor mucoase
- tablou clinic clasic în: gangrena gazoasã, actinomicozã, abces pulmonar etc.
- infecții secumdare muşcãturilor de om sau animal
- necrozã tisularã, gangrenã, formare de abces
- tromboflebitã septicã
- neoplazii asociate (colon, uter, plãmân)
- tratament antibiotic anterior (aminoglicozide, cotrimoxazol, chinolone, monobactami)
- exudate cu conținut sanghinolent; fluorescențã roşie în ultraviolet (Prevotella, Porphyromonas)
- secreții cu aspect granulos (actinomicozã)
- colorație Gram
- culturi uzuale sterile
- culturi în aerobiozã
- colonii caracteristice pe agar în anaerobiozã (F. nucleatum şi C. perfingens)
- colonii pigmentate cu fluorescențã roşie în ultraviolet.

Asocierea infecțiilor cu anaerobi cu alte boli

- abces pulmonar – neoplasm bronhogenic
- septicemie cu Capnocytophaga – leucemie
- artritã cu Eubacterium lentum – afecțiuni colonice
- septicemie cu Cl. Septicum sau alte Colostridii sau mionecrozã spontanã a peretelui abdominal – neoplazie de cec sau de colon
- abces cerebral – infecții dentare, abces periapical
- actinomicozã cervicalã – sterilet
- proteze osteoarticulare – Propionibacterium, Peptostreptococcus.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazeazã, de obicei, pe **semnele clinice şi bolile asociate.**

Examenele de laborator sunt limitate şi uneori induc în eroare.

Cultivarea pe **medii anaerobe** a probelor biologice este indicatã în cazuri de infecții severe, sau la bolnavi cu boli cronice grave, la extremele de vârstã, în infecțiile care necesitã terapie prelungitã, infecțiile care nu au rãspuns la tratament.

Cele mai rezistente bacterii la tratamentul antibiotic sunt germenii din grupul B. fragilis.

Tratamentul se începe empiric pe baza semnelor clinice, a tratamentului antibiotic anterior şi pe baza informațiilor obținute din frotiurile colorate gram. Cultivarea necesitã cel puțin 2 zile, izolarea şi identificare germenilor anaerobi realizându-se foarte greu.

Recoltarea şi transportul probelor biologice trebuie efectuate respectând urmãtoarele reguli:

- evitarea contaminãrii (puncție, cateterizare, biopsie)

- **recoltarea** se face de la baza sau marginea procesului inflamator (nu de la suprafațã deoarece existã risc de contaminare)

- **transportul** se face în containere în care existã mediu anaerob şi indicatori ai oxidoreducerii

- transportul se face rapid

- transportul se face la temperatura camerei (temperaturile joase favorizeazã difuzia oxigenului).

Examinarea directã a probelor biologice:

- aspect macroscopic: puroi, țesut necrotic.

- mirosul.

- frotiu gram

- microscopie în contrast de fazã (spori, spirochete).

- imunofluorescențã (pentru Actinomyces şi Propionibacterium propionicus)

- analizã cromatograficã a hemoculturilor.

Cultivarea se face cât mai rapid dupã recoltare. Alegerea mediilor se face în funcție de examenul macroscopic, microscopic, informațiile clinice.

Se folosesc medii neselective: agar îmbogãțit cu sânge, vit. K şi heminã sau agar cu tripticazã de soia, agar pentru anaerobi cu creştere lentã. În paralel se cultivã şi medii selective:

- agar cu sânge,kanamicinã şi vancomicinã (KVLB) faciliteazã creşterea speciilor pigmentate de Prevotella şi Porphyromonas,

- agar –bilã – esculinã – pentru anaerobi (BBE) faciliteazã creşterea B. fragilis şi Bilophila wadsworthia.

- agar pentru anaerobi cu creştere lentã la care se adaugã Neomicinã şi Vancomicinã faciliteazã creşterea speciilor de fusobacterium;

- agar cu gãlbenuş de ou şi Neomicinã pentru Clostridium.

Identificarea germenilor se face prin evidențierea caracterelor biochimice (fermentația carbohidraților), evidențierea lanțurilor scurte de acizi graşi prin cromatografie gaz – lichid.

Pentru anaerobii cu creştere rapidã (B. fragilis şi C. perfringens) se pot folosi metode alternative de identificare şi anume, evidențierea glicozidazelor şi aminopeptidazelor.

Alte metode alternative de identificare sunt determinarea acizilor graşi celulari prin cromatografie în gaz în coloanã capilarã şi PCR care se face numai pentru fluide sau țesuturi normal

sterile și realizează evidențierea acizilor nucleici pentru bacteriile care determină boala periodontală.

Interpretarea rezultatelor culturilor mixte este greu de realizat. Aprecierea cantitativă orientativă, examenul în frotiurile gram pot fi de ajutor. De asmenea, se are în vedere virulența și rezistența la antibiotice a germenilor izolați.

Testarea sensibilității la antibiotice se face pentru medicamentele nou introduse, pentru monitorizarea rezistenței diverșilor germeni într-o instituție sau regiune sau pentru orientarea tratamentului în infecții grave. Aceasta se face pe culturi pure sau culturi din lichide normal sterile, în infecții care necesită tratament îndelungat sau care nu răspund la tratamentul antibiotic empiric.

Metodele recomandate sunt: diluția în agar, diluția în microtuburi. Metoda cu discuri, deși larg folosită, este mai puțin utilă.

Mecanisme de rezistență la antibiotice

1. Antibiotice β-lactamice:

- producerea de β-lactamaze (B. fragilis, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, C. ramosum, Bilophila wadsworthia);
- modificarea proteinelor care leagă penicilina (PBP);
- modificarea permeabilității membranei pentru β-lactami

2. Cloramfenicolul – inactivare prin reducere sub acțiunea nitroreductazei sau acetiltransferazei.

3. Metronidazolul – scăderea nitroreducției (mediată plasmidic)

TRATAMENT

Tratamentul este de obicei **complex** și constă în :

- Tratament **chirurgical:** debridarea țesutului necrotic și drenajul abceselor; drenajul abceselor intraabdominale percutan (sub ghidaj ecografic sau computer- tomograf).
- Tratament **antibiotic** care se face în funcție de: sensibilitatea in vitro a germenilor izolați, activitatea bactericidă a antibioticului, capacitatea de penetrare în anumite zone (SNC, os etc), spectrul germenilor aerobi posibili prezenți, toxicitate, influențarea florei normale, cost. Dozele recomandate sunt cele maxim acceptate datorită capacității scăzute de penetrare în țesuturile necrotice și abces.
- Tratament **anticoagulant** în tromboflebită septică.
- **Transfuzii de sânge**: septicemia cu C.perfringens, septicemia post abortum, CID.
- Tratament de susținere: reechilibrare hidro–electrolitică, imobilizarea regiunilor infectate.
- Antialgice
- Hemodializă
- **Antitoxine***:* utilizate în tetanos și botulism.

PROFILAXIE

Principii*:*

1. Evitarea situațiilor care reduc potențialul redox în țesuturi:

- Debridarea și toaleta plăgii;
- Îndepărtarea corpurilor străine;

- Eliminarea spațiilor moarte;
- Revascularizarea;
- Tratament chirurgical corect (evitatrea devitalizãrii țesuturilor, asigurarea vascularizãrii țesuturilor, hemostazã corectã);

2. Prevenirea introducerii anaerobilor:

- Toaleta plãgilor;
- Antiseptice (iod, apã oxigenatã, bromocet);
- Tratament antibiotic (topic, pregãtirea intestinului pentru intervanții chirurgicale, sistemic);
- Prevenirea aspirației conținutului gastric sau orofaringian;
- Izolarea câmpurilor chirurgicale;
- Evitarea tehnicilor prea laborioase;
- Evitarea cateterizãrii în zona inghinalã.

3. Vaccinarea cu anatoxinã (tetanos).
4. Profilaxia metastazelor septice.

9.2. GANGRENA GAZOASÃ

DEFINIȚIE

Gangrena gazoasã este o infecție acutã determinatã de bacterii din **genul Clostridia,** caracterizatã clinic prin mionecrozã extensivã, rapid progresivã, însoțitã de semne toxice generale, cu evoluție gravã.

ETIOLOGIE

Speciile care pot determina gangrenã gazoasã sunt: C.perfringens prezent în 80% din culturile pozitive, C.septicum, C.novyi, C. sordellii, C.histolyticum, C.fallax, C.bifermentas.

În unele cazuri au fost izolate mai multe specii de clostridii din acceeaşi leziune.

Aceste specii produc **12 exotoxine.**

1.majore (letale pentru şoarece când sunt injectate intaperitoneal)

- α toxina –acțiune necrotizantã, hemoliticã;
- β toxina- acțiune necrotizantã;
- ε toxina – creşte permeabilitatea membranelor celulare;
- ι toxina – dermonecroticã;

2.minore

- δ toxina – hemolizinã;
- θ toxina – hemolizinã, citoliticã
- κ toxina- colagenazã, gelatinazã, necrotizantã;
- λ toxina – proteazã
- μ toxina – hialuronidazã;
- ν toxina – dezoxiribonucleazã, leucocidinã, hemoliticã, necrotizantã,
- enterotoxinã – citotoxicã
- neuraminidazã; determinã hemolizã, trombocitopenie, lezarea endoteliului capilar

În patogenia gangrenei gazoase,cel mai important rol îl are fosfolipaza C(α toxina), care lizează lecitina din membrana eritrocitară şi trombocitară,.

Cele 4 toxine majore ale C. perfringens sunt utilizate pentru serotiparea tulpinilor (A-E).

EPIDEMIOLOGIE

Gangrena gazoasă este de obicei o complicație a plăgilor traumatice sau chirurgicale.

Studii epidemiologice au arătat că 20-80% din plăgile traumatice sunt contaminate cu clostridii, dar gangrena gazoasă e ste mult mai rară. Acest fapt sugerează că există o serie de factori favorizanți implicați în producerea bolii, şi anume: hipoxie tisulară, prezența unui corp străin, tulburări circulatorii, aocierea unei alte infecții bacteriene.

Afecțiunile vasculare care se pot complica cu gangrenă gazoasă sunt: .ulcere diabetice la nivelul membrelor inferioare, escare, arsuri.

Traumatismele cu risc crescut sunt: traumatismele rutiere (autovehicule, maşini agricole), fracturi deschise, traumatisme prin cădere, accidente de muncă, plăgi prin împuşcare.

Intervențiile chirurgicale cu risc sunt: rezecții de colon, intervenții pe căile biliare, amputații de membre.

Alte situații care pot favoriza infecția cu clostridii sunt: injecții intamusculare sau subcutanate cu epinefrină, avort septic, naştere, cancer colorectal sau pelvic, neutropenie (leucemie, tratament citotoxic).

Gangrena gazoasă spontană, netraumatică este determinată de C. septicum şi nu are o poartă de intrare evidentă.

Sursa de infecție în gangrena gazoasă este controversată. Clostridiile sunt bacterii ubicuitare, se găsesc în sol, praf, alimente, haine, aer, inclusiv în sălile de operație. Cea mai mare concentrație există în intestin. Tulpinile intestinale par să fie mai virulente decât cele telurice, astfel că sursa endogenă pare să fie mai importantă.

TABLOU CLINIC

Gangrena gazoasă este o infecție fulminantă cu semne clinice importante la locul de inoculare şi semne toxice sistemice.

Perioada de **incubație** (de la momentul injuriei) este de 1-4 zile, cu limite maxime cuprinse între 6 ore şi 3 săptămâni.

Debutul se caracterizează prin apariția unei dureri intense, permanente la nivelul plăgii. În acest moment examenul obiectiv poate fi normal.

Ulterior evoluția este rapidă, cu agravarea simptomelor în câteva minute sau ore: tumefiere marcată, paloare,durere la palpare. Formarea de gaz poate fi evidențiată prin palpare, radiografii, tomografie computerizată.tegumentele sunt inițial palide, apoi capătă un aspect bronzat. Uneori se formează bule hemoragice, emfizem subcutanat. Grupele musculare afectate sunt palide (aspect de muşchi “fiert”) şi se evidențiază la intervenția chirurgicală.

La incizie muşchiul nu se contractă şi nu sângerează. Necroza musculară poate fi mai extinsă decât leziunile tegumentare.

Pe parcursul evoluției leziunilor apare o secreție serosanguinolentã, murdarã, cu miros intens caracteristic, dulceag. Frotiul efectuat din această secreție evidențiazã bacili gram pozitivi şi foarte puține leucocite (datorită lizãrii lor de cãtre toxinele bacteriene).

Semnele clinice generale sunt: tahicardie necorelată cu febra, anxietate cu conştiența pãstratã, febra este micã sau absentã. Ulterior apar: hemolizã intravasculară, hemoglobinurie, hipotensiune, insuficiențã renalã, acidozã metabolicã.

În stadiile terminale bolnavul este comatos, cu tumefiere şi crepitații la nivelul tuturor segmentelor corpului.

Gangrena gazoasã spontanã este produsã de C. septicum de origine endogenã. Semnele clinice tipice sunt: febrã instalatã brusc, dureri abdominale,vãrsãturi, diaree, cu evoluție rapidã spre şoc toxico-septic. Aproximativ 25% din bolnavi au zone metastatice de mionecrozã. La aceşti bolnavi mucoasa intestinalã este afectatã :infiltrate leucemice, tumori.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date **epidemiologice**, **clinice** şi **de laborator.**

Diagnosticul de laborator se face prin: evidențierea clostridiilor pe frotiul gram este, în context clinic tipic, suficientã.

Izolarea germenilor se poate obține din: secrețiile plãgii, sânge (hemoculturi pozitive în 15-20% cazuri). Cultivarea se face pe medii anaerobe. Unele clostridii sunt relativ aerotolerante, se pot replica aerob, dar nu sporuleazã. Formarea sporilor este stimulatã prin încãlzirea la 70-80 ^{0}C, 10 minute (şoc termic) şi se realizeazã numai în anaerobiozã. Identificarea se bazeazã pe aspectul morfologic, localizarea sporilor, caracterele bichimice, cromatografie în lichid-gaz pentru precizarea produşilor de fermentație.

Capacitatea de a produce lecitinazã se evidențiazã pe mediu agar- gãlbenuş de ou, pe care se observã o zonã opacã de precipitare în jurul coloniilor datoratã lizei lecitinei din mediu (reacția Nagler).

C. perfringens determinã pe mediile agar-sînge colonii cu ”dublã zonã de hemolizã”, un inel intern de hemolizã completã produs de θ-toxinã şi unul extern de hemolizã incompletã produs de α-toxinã.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se face cu alte infecții severe ale țesuturilor moi:

- celulita crepitantã
- fasceita streptococicã
- fasceita necrozantã
- celulita necrozantã.

TRATAMENT

În gangrena gazoasã ca şi în alte infecții cu germeni anaerobi tratamentul este complex:

1.Chirugical care se face imediat şi constã în debridare largã, excizia țesuturilor necrozate, pânã la amputare sau histerectomie.

De cele mai multe ori sunt necesare intervenții repetate zilnice.

Unii autori considerã util folosirea oxigenului hiperbar pentru delimitarea netã a țesuturilor viabile de cele necrozate.

2.Antibiotic –Penicilina G 10-24 milioane /zi este antibioticul de elecție. Alte antibiotice care pot fi utilizate ca alternative în cazul unor germeni rezistenți la penicilinã sunt: cloramfenicolul, metronidazolul, imipenemul

3. Serul antigangrenos utilizat anterior este scos din uz în prezent.

PROGNOSTIC

Mortalitatea ridicatã din era preantibioticã a sczut astãzi la 20-25%, dar o mare parte din bolnavi rãmân infirmi.

Indicatorii prognosticului sever sunt : leucopenia marcatã, hemoliza intravascularã, insuficiența renalã , vârsta înaintatã, afectarea peretelui abdominal, gangrena gazoasã spontanã, leucemia, cancerul colorectal.

În lipsa tratamentului decesul se produce în 48 ore. Întârzierea începerii tratamentului creşte riscul de deces.

9.3. ALTE INFECȚII CU CLOSTRIDII

ETIOLOGIE

Genul clostridia cuprinde bacili gram pozitivi, anaerobi, sporulați. Ei se gãsesc în sol şi în intestinul omului şi al animalelor.

Se cunosc aproximativ 90 de specii de clostridii, din care 20 sunt patogene pentru om. Identificarea diverselor specii se face pe baza aspectului pe frotiu localizarea endosporului, forma capetelor bacilului), a caracterelor biochimice **(Tabel 9.1)**, motilitatea, necesitãțile nutriționale, temperaturile optime de creştere.

TABEL 9.1. Caracteristicile diferitelor specii de clostridia

	C. perfringens	C.septicum	C. novyi	C. difficille	C. tetani	C.botulinum
Lecitinază	+	0	+	0	0	0
Spori	subterminal	central	subterminal	subterminal	subterminal	terminal
Motilitate	0	+	+	+	+	+
β hemoliză	+	+	+	0	+	+
Fermentarea glucozei	+	+	+	+	0	+
Reducerea nitratului	+	+	+	0	0	0

Clostridiile sunt germeni ubicuitari, se gãsesc în: sol, detritusuri vegetale, sedimente marine, intestinul omului şi animalelor.caracteristic ele produc o serie de boli grupate sub denumirea de sindroame histotoxice clostridiale **(Tabel 9.2)**.

Clostridiile se izolezã în multe procese infecțioase , de obicei ca germene saprofit al pielii şi mucoaselor. Rolul lor în patogenia unei infecții este greu de dovedit. Formarea de gaz la locul infecției este semnul clinic indicator al multiplicãrii clostridiilor.

TABEL 9.2 Sindroame histotoxice clostridiale

Sindroame clinice	Germenul	Toxina
Infecții ale țesuturilor moi		
Gangrena gazoasã	C.perfringens	α-toxina
Boli digestive		
Toxiinfecții alimentare	C.perfringens (tip A)	enterotoxinã
Enterita necrozantã	C.perfringens (tip C)	β-toxina
Colita postantibiotice	C. difficille	toxina A
Enterocolita neutropenicilor	C.septicum	?
Sindroame neurologice		
Tetanosul	C. tetani	tetanospasmina
Botulismul	C. botulinum	toxinele botulinice

SPECTRUL CLINIC AL INFECtIILOR CU CLOSTRIDII

Bacterimia

Incidența bacteremiilor cu anaerobi este în scãdere în ultimii ani şi sunt apreciate la aproximativ 3% din totalul hemoculturilor pozitive. Procentul este mai ridicat în clinicile de oncologie, sugerând rolul favorizant al carcinoamelor şi leucemiilor în infectiile cu anaerobi. Cel mai frecvent se izolează din hemoculturi clostridiile, urmate de speciile de Bacteroides. Dinte clostridii cel mai frecvent se izolează C. perfringens, pe locul 2 situându-se C. septicum.

Se apreciază cã în 50% din cazurile în care se izolează clostridii ,acestea sunt doar contaminanți ai hemoculturilor.

C. perfringens este prezent în hemoculturi de obicei în cadrul gangrenei gazoase.

C septicum se izolează din hemoculturi în cadrul unor infecții severe, cu evoluție clinicã nefavorabilã la bolnavii cu carcinom de colon sau leucemie. Toxinele implicate în patogenia bolii sunt: lecitinaza, dezoxiribonucleaza, hialuronidaza, hemolizina. Uneori septicemia cu germeni anaerobi este prima manifestare clinicã a neoplaziei. Aproximativ 25% din bolnavii cu septicemie cu C. septicum au zone de mionecrozã la nivelul metastazelor septice. Rar, aceşti bolnavi pot prezenta: meningitã, osteomielitã, artritã septicã, panoftalmitã, celulitã facialã, abces splenic, pericarditã, anevrism micotic.

C tertium determinã bacteriemii în cazurile de enterocolitã neutropenicã, de obicei asociatã cu SIDA.

Infecții intraabdominale

Aceste infecții au origine endogenã,respectiv flora normalã a colonului. De obicei clostridiile determinã :peritonite secundare, abcese intraabdominale,infectarea plãgilor,inclusiv a celor chirurgicale.

C. septicum este implicat de obicei în etiologia colecistitei emfizematoase şi a enterocolitei neutropenicilor .

Infecțiile cãilor biliare

Clostridiile se izolează în 10-20% din cazurile de intervenții chirurgicale pe colecist.

Cãile biliare sunt sursa de infecție în cazul gangrenei gazoase aabdomenului, care este o boalã rarã dar extrem de gravã. În colecistita emfitematoasã radiografia abdominalã evidențiazã prezența gazului în vezica biliarã. Aceste infecții severe alercãilor biliare sunt mai frecvente la bãrbați şi la diabetici.

Infecțiile genitale la femei

Infecțiile tractului genital la femei poate fi determinat în proporție de 4-10% din caturi de clostridii. Cel mai frecvent intâlnite sunt în abcesele tubo-ovarine sau pelvice, gangrena gazoasã uterinã dupã avort septic, naştere, cezarianã, tumori uterine.

Infecțiile pleuropulmonare

Aproximativ 10% din infecțiile pulmonare produse de anaerobi sunt date de clostridii, din care în 50% din cazuri este C perfringens.

De obicei clostridiile sunt izolate alãturi de alți germeni patogeni.

Clostridiile produc infecții pulmonare în anumite condiții favorizante: aspirarea secrețiilor orofaringiene, traumatisme penetrante toracice, toracotomie, toracentezã sau biopsie pleuralã.

Semnele clinice sugestive pentru infecția cu clostridii este formarea de gaz în spațiul pleural sau necroza extensivã a țesuturilor cu evoluție rapid progresivã. Bolnavul poate fi afebril, fãrã tuse şi de obicei prezintã lichid pleural.

Infecțiile SNC

Infecțiile cu clostridii ale SNC sunt rare şi sunt de obicei meningite sau abcese cerebrale. În marea majoritate a czurilor sunt urmarea unor traumatisme penetrante sau unor infecții cronice ale urechii medii. Caracteristic este evoluția rapidã a simpomelor, care apar la 24- 48 de ore de la traumatism. Radiografia şi examenul computer tomograf evidențiatã colecții localizate de gaz.

Infecțiile țesuturilor moi

Infecțiile țesuturilor moi produse de clostridii sunt :

1. Infecții banale, de obicei în asociere alti germeni (infecții polimicrobiene)
2. Celulita crepitantã
3. Miozita supuratã
4. Gangrena gazoasã.

1. Infecțiile polimicrobine ale țesuturilor moi în care sunt implicate şi clostridiile sunt infecții ale plãgilor postoperatorii, celulita perirectalã, abcese perirectale, ulcerul diabetic, escare, infecțile apãrute pe fondul tulburãrilor vasculare. Cel mai frecvent în aceste cazuri sunt izolate C.perfringens, şi C. ramosum. Sursa acestora este flora colonicã.

2. Celulita crepitantã se caracterizeazã prin producerea de gaz dupã un traumatism. Incubația este de 3 zile. Nu sunt prezente semne toxice generale. Local la palpare se evidențiazã crepitații, edem, durerea este micã, uneori existã o secreție negricioasã, urât mirositoare, în care se observã pe frotiul colorat gram bacterii tipice şi neutofile. Cel mai frecvent se izoleazã C perfringens. Rar evoluția este severã cu toxemie.

3. Miozita supuratã apare dupã injecții intramusculare, afecteazã coapsa şi antebrațul, nu neapãrat la locul injecției. Bolnavul prezintã o colecție purulentã, fãrã mionecrozã şi fãrã senme toxice generale.uneori poate produce fasceitã necrozantã. Tratamentul constã în drenarea colecției şi administrarea de antibiotice.

Infecțiile digestive

Existã 4 sindroame histotoxice clostridiale cu determinãri gastrointestinale:

1. Toxiinfecția alimentarã produsã de C. perfringens;
2. Enterita necrozantã ;
3. Enterocolita cu C difficille
4. Enterocolita neutopenicilor.

1.Enterita necrozantã este o necrozã infecțioasã a intestinului subțire cauzatã de β-toxina produsã de C. perfringens tip C.

Boala este asociatã cu malnutriția proteicã, ingestia de carne de porc, cartofi dulci şi infestare cu nematode. Aceastã boalã este endemicã în Papua Noua Guinee datoritã obiceiurilor alimentare şi nivelului scãzut de trai, care fac sã fi întrunite toate condușiile favorizante.

Se caracterizeazã prin necroza pereților intestinali îndiverse grade, dela zone mici la zone întise cu necrozã transmuralã care poate produce perforație intestinalã.

Tratamentul de elecție este Penicilina G, metronidazolul sau cloramfenicolul, asociate mãsurilor de reechilibrare hidroelectroliticã, decompresie intestinalã cu sondã nasogastricã. Tratamentul chirurgical este indicat când se mențin semne clinice generale toxice, obstrucția intestinalã, se suspecteazã perforația sau apar sângerãri masive.

2.Enterocolita neutropenicilor apare în neutopeniile congenitale, leucemie,dupã citostatice. Caracteristic necroza afecteazã cecul, dar poate cuprinde tot intestinul.

Este produsã de C. septicum.

Clinic se manifestã prin: febrã, dureri abdominale, diaree apoasã, uneori sanguinolentã.

Tratamentul este limitat la antibiotice,eficacitate intervenției chirurgicale este controversatã.

3.Toxiinfecțiile alimentare cu clostridii

Toxiinfecțiile alimentare sunt produse de tulpini de C. perfringens tip A care secretã enterotoxinã. Este de obicei o formã simplã de toxiinfecție alimentarã.

Enterotoxina cu rol principal în patogenia bolii este un polipeptid care se gãseşte în structura sporilor. Nu este degradatã de tripsinã sau chemotripsinã, dar este termolabilã. Ea se leagã la nivelul marginii în perie şi creşte permeabilitatea membranei celulare calciu-dependentã şi determinã pierderea metaboliților cu greutate molecularã micã şi a ionilor. Aceasta determinã tulburarea metabolismulului intracelular, scade sinteza substanțelor macromoleculare, ceea ce duce la lizã

celulară. Enterotoxina acționează ca superantigen şi determină eliberare masivă de mediatori ai inflamației.

Boala se produce prin ingerarea alimentelor contaminate cu toxină.

Alimentele care sunt contaminate sunt carnea de pui,semipreparatele din carne. Carnea se contaminează cu spori prin manipulare incorectă. Sporii supraviețuiesc răcirii în frgider, dar nu şi congelării. Apoi ăn timpul preparării prin ăncălzire sporii germinează şi secretă toxina.

Clinic se caracterizează prin incubație scurtă 7-15 ore , apoi bolnavul prezintă diaree apoasă , dureri abdominale, grețuri, vărsături, febră. Simptomele dispar spontan în 6-24 de ore.

9.4. INFECȚIILE CU BACILI GRAM NEGATIVI ANAEROBI

Flora bacteriană normală din cavitatea orală, gastrointestinală şi vaginală este, în mare parte, formată din bacilii gram negativi anaerobi din genul Bacteroides ,care reprezintă sursa endogenă de germeni pentru multe infecții.

Infecțiile cu aceşti germeni sunt de obicei polimicrobiene, cu mai multe specii de bacterii anaerobe şi facultativ patogene şi au tendința de a forma abcese.

Bacilii gram negativi anaerobi pot determina următoarele tipuri de infecții: boala periodontală, bronhopneumonia de aspirație, infecții ale tractului genital la femei, abcese intaabdominale.

Cel mai frecvent în aceste infecții au fost izolate specii din **grupul Bacteroides fragilis.** Recent o serie de bacterii incluse în genul Bacteroides au fost reclasificate într-un nou gen **Prevotella.**

Există peste 20 de genuri de bacili gram negativi. Dintre acestea numai 4 au importanță clinică, şi anume: **Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas şi Fusobacterium.**

Clasificarea bacililor gram negativi anaerobi cu importanță clinică:

Grupul Bacteroides fragilis: B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B.vulgatus, B. distosonis, B. ovatus, B. uniformis.

Alte specii de Bacteroides: B. ureolyticus, B. gracilis, B. forsythus.

Prevotella : P. bividia, P. buccae, P. denticola, P disiens, P. intermedia, P. melaninogenica, P. oralis, P. oris.

Porphyrpmonas: P. asaccharolytica, P. endodontalis, P. gingivalis.

Fusobacterium: F. necrophorum, F. nucleatum.

Identificarea prezumtivă a bacteriilor se face pe baza morfologiei coloniilor, a colorației gram, producerea de pigment, fluorescența în ultraviolet, sensibilitatea la antibiotice şi teste biochimice. Identificarea definitivă se face prin teste biochimice multiple.

În practică, este important să se identifice B. fragilis, deoarece este implicat în marea majoritate a cazurilor.

Grupul B. fragilis se deosebeşte de ceilalți bacili gram negativi anaerobi prin capacitatea de a creşte pe mediu cu 20% bilã. Grupul este catalazo şi indol pozitiv şi este rezistent la kanamicinã, vancomocinã, colistin.

Bacili gram negativi anaerobi pigmentați formeazã genurile Prevotella şi Porphyromonas. Coloniile lor au fluorescențã roşie în ultraviolet, sunt inhibați de bilã, sunt catalazo negativi şi sunt sensibili la vancomicinã şi colistin. Cele douã genuri se deosebesc prin faptul cã Prevotella fermenteazã zaharurile, iar Porphyromonas nu fermenteazã zaharurile.

Fusobacterium creşte pe medii cu bilã 20%, sunt catalazo negativi, sunt sensibili la kanamicinã şi colistinã şi sunt rezistenți la vancomicinã.

Germenii din genurile Bacteroides şi Prevotella se gãsesc pe mucoase şi ating concentrații crescute în criptele amigdaliene, linguale, placa dentarã, crevase gingivale , colon şi vagin.

P.melaninogenica este prezentã în crevasele gingivale la toți adolescenții. Alți anaerobi din flora oralaã sunt: F. nucleatum, F. necrophorum, P. oralis, P. oris, Porphiromonas gingivalis. În placa dentarã şi şanțurile gingivale bacteriile pot atinge concentrația de 10^{12} germeni/ml.

La nivelul mucoasei orale existã un microsistem ecologicîn care o serie de bacterii sunt dependente de alte bacterii. De exemplu, P. melaninogenica necesitã vitamina K care este produsã de alte specii, spirochetele sunt dependente de produşii metabolici ai speciilor de fusobacterium.

În colon coexistã 400 de genuri bacteriene. Anaerobii predominã în raport cu aerobii (1/1000). În intestinul subțire existã puțini anaerobi şi un numãr egal de aerobi, dar tulburãrile de tranzit intestinal, obstrucția, diverticulul, ansã oarbã chirurgical, flora se modificã, devenind asemãnãtoare cu cea din colon.

Flora vaginalã este dominatã de anaerobi, majoritatea fiind lactobacili. Aceastã florã este influențatã de ciclul menstrual, sarcinã, menopauzã, intervenții chirurgicale ginecologice, tratament antibiotic.

PATOGENIE

Germenii condiționat patogeni din flora normalã pot scãdea potențialul de oxidoreducere, ceea ce stimuleazã dezvoltarea bacteriilor anaerobe, iar anaeobii inhibã fagocitoza, favorizând astfel creşterea germenilor condiționat patogeni.

Speciile de Bacteroides fragilis produc, toxine care pot fi evidențiate în abces şi protejeazã alte specii sensibile la β lactamine de acțiunea acestor antibiotice.

Factorii de virulențã implicați în patogenia acestor infecții sunt:

capsula polizaharidicã –prezentã la B. fragilis şi P. melaninogenica. Ea are rol în formarea abcesului prin inhibarea opsonizãrii şi fagocitozei;

pilii – prezenți la B. fragilis, B. ovatus şi Porphyromonas gingivalis au rol în aderența la epitelii;

- endotoxine lipopolizaharidice – prezente la speciile de Fusobacterium şi Bacteroides. Au rol în formarea abcesului (Bacteroides nu au lipidul A şi deaceea nu sunt active biologic).

- Enzime cu rol în distrucția tisularã: hialuronidaza, colagenaza, neuraminidaza, heparinaza, fibrinolizina (produse de speciile de Bacteroides), fosfolipaza A (produsã de Prevotella melaninogenica şi intermedia), hemaglutinine (produse de Porphyromonas gingivalis) sau cu rol în

protecția față de mecanismele de apãrare : superoxid dismutaza, care apãrã germenii anaerobi de acțiunea bactericidã a radicalilor de oxigen (produsã de majoritatea).

- Acidul succinic şi alți acizi cu lanțuri scurte inhibã fagocitoza (produşi de majoritatea bacililor gram negativi anaerobi).

Toxinele produse de nu sunt factori importanți de virulențã.

Bacilii gram negativi anaerobi determinã activarea complementului pe ambele cãi şi induce stimularea limfocitelor B cu formarea de anticorpi. Totuşi, studii experimentale au arãtat cã anticorpii anticapsulã polizaharidicã nu par sã aibã rol protector. Un rol mai important pare sã aibã imunitatea mediatã celular.

Aceşti germeni stimuleazã chemotactismul neutrofilelor şi fagocitoza.

Bolnavii cu deficit de complement, de imunoglobuline sau neutropenicii nu fac mai frecvent infecții cu bacterii anaerobe, decât când se asociazã perforația unui carcinom de colon.

SPECTRUL CLINIC

1. Infecțiile SNC

- Meningita –este rarã, de obicei apare în anumite condiții favorizante : prematuri sau nou-nascuți, enterocolitã necrozantã, perforații intestinale, otitã medie cronicã, infectarea shuntului cerebrospinal. Cel mai frecvent a fost izolat B. fragilis.

- Abcesul cerebral este mai des produs de germeni anaerobi decât de cei aerobi mai ales când este secundar otitei sau sinuzitei cronice. Etiologia abcesului este mixtã : speci de Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium.

- Empiem subdural

- Abces epidural cranian sau spinal

- Tromboflebitã de sinus cavernos.

2. Infecții ale cavitãții orale ți ale cãilor aeriene superioare sunt produse de specii de Prevotella :melaninogenica, oralis, oris, disiens, de Fusobacterium :nucleatum necrophorum, de Porphyromonas asaccharolytica.

- Infecții odontogene . toate infecțiile odontogene includ germeni anaerobi. Aceste infecții se pot extinde la țesuturile moi : muşchi, fascii cu evoluție severã. Complicațiile importante carte pot apare sunt :angina Ludwig(celulita spațiului sublingual ți submandibular), sindromul Lemierre sau septicemia postanginoasã, reprezintã o infecție supuratã a spațiului laterofaringian, cu bacteremie cu F. necrophorum, tromboflebita venelor jugulare, embolizãri septice pulmonare şi formarea de abcese metastatice.

- Infecțiile periodontale : pioreea, gingivita şi care determinã edentație sunt produse de specii de Prevotella : melaninogenica şi intermedia, Porphyromonas : gingivalis, forsythus.

- **Angina Vincent** este o gingivitã ulcero-necroticã produsã de asocierea : fusospirochete şi anaerobi.

- **Abcesul amigdalian** este afecțiunea faringinã cel mai frecvent produsã de anaerobi.

- **Sinuzita şi otita** – formele acute mai puţin şi mai frecvent formele cronice este produsã de anaerobi. Au fost izolate specii de Bacteroides, Prevotella şi Fusobacterium.

- **Parotidita** produsã de anaerobi este rarã. De obicei sunt implicaţi Prevotella melaninogenica şi specii de Peptostreptococcus.

3 .Infecţiile pleuropulmonare în care sunt implicaţi germeni anaerobi sunt: pneumonia de aspiraţie, pneumonia necroticã, abcesul pulmonar, empiemul. Sursa de infecţie este flora orofaringianã. De obicei etiologia este polimicrobianã şi cuprinde specii de Prevotella şi Fusobacterium. B. fragilis nu este prezent în flora orofaringianã şi deaceea nu determinã acest tip de infecţii. Identificarea lui în culturi este o greşealã, fiind probabil confundat cu specii de Prevotella.

4. Infecţiile intaabdominale sunt produse de obicei de specii de Bacteroides.

- Peritonitã (post operator, rupturã apendicularã, perforaţia cancerului de colon);

- Abces (intraperitoneal sau visceral).

Etiologia este mixtã şi polimicrobianã, uneori existând 5 tipuri de germeni: 3 anaerobi şi 2 coliformi. Dintre anaerobi predominând speciile de Bacteroides, uneori şi specii de Prevotella.

În peritonitele prin abces pancreatic sau pseudochist pancreatic infectat, colecistitã acutã etiologia este dominatã de coliformi.

5. Infecţiile tractului genital la femei*:*

- Abcesul glandelor Bartholin;
- Abces tuboovarian;
- Edometritã;
- Infecţii amniotice;
- Complicaţiile intervenţiilor ginecologice.

Etiologia este, de obicei, polimicrobianã şi este dominatã de bacilii gram negativi anaerobi asociaţi cu peptostreptococi, E. coli, streptococi din grupul B, Gardnerella vaginalis, gonococi, Chlamidii. Dintre anaerobi au fost izolaţi Prevotella bivia şi disiens.

6. Bacteriemia

B. fragilis reprezintã 70% din germenii izolaţi în septicemiile cu anaerobi. Aceştia provin din infecţii intraabdominale: abcese, ocluzii intestinale, perforaţii, neoplazii, infecţii ale tractului genital la femei, mai rar infecţii ale ţesuturilor moi şi orofaringiene.

Sursa septicemiei este sugeratã de germenul izolat din hemoculturã:

- Fusobacterium-origine orofaringianã sau pulmonarã
- Prevotella disiens sau bividia – infecţie ginecologicã
- B. fragilis – infecţie intraabdominalã.

Septicemiile cu B. fragilis par sã fie mai rar însoţite de şoc toxico septic şi coagulare intravascularã diseminatã.

7. Endocardita este rar determinatã de anaerobi, de obicei peptostreptococi şi B. fragilis. Când este produsã de anaerobi, endocardita are etiologie polimicrobianã, asociindu-se de obicei speciei de Prevotella şi Fusobacterium. Evoluţia este subacutã asemãnãtoare endocarditei cu streptococ viridans.

Endocardita cu B. fragilis se caracterizează prin formarea de vegetații mari cu embolizări frecvente (60 – 70%), determinate de heparinaza produsă de acest germen. Mortalitatea este ridicată, atingând 45% .

Endocardita cu F. necrophorum se caracterizează de distrucție valvulară rapidă, cu mortalitate de 75%.

8. Infecții ale pielii și țesuturilor moi

Sursa acestor infecții nu este flora tegumentară normală, care nu conține bacili gram negativi anaerobi, ci este intestinală sau orofaringiană.

Forme clinice:

- ,Infecțiile plăgilor operatorii (abdomen, ginecologice)
- Infecțiile plăgilor produse prin mușcătură de om sau animal
- Chist pilonidal infectat
- Fasceită necrozantă
- Ulcere tegumentare la diabetici
- Escare

În ulcerele tegumentare la diabetici aceste infecții sunt frecvent determinate de B. fragilis. Celelalte infecții sunt produse de specii de Bacteroides și Prevotella.

9. Osteomielita

Osteomielita cu germeni anaerobi apare după fracturi și traumatisme, prin complicații ale infecțiilor tegumentare apărute pe fond de tulburări vasculare, complicații ale infecțiilor odontogene, sinuzitelor și otitelor cronice, prin mușcătură de om sau animal, intervenții chirurgicale pelvice la femei. Osteomielita hematogenă este foarte rar determinată de anaerobi.

Etiologia cuprinde B. fragilis, mai rar P. melaninogenica, F. nucleatum sau Porphyromonas.

O formă rară de osteomielită hematogenă determinată de anaerobi apare în boala Gaucher.

10. Artrita septică

Ca și la osteomielita etiologia anaerobă este determinată de factori favorizanți: proteze articulare (genunchi, coxofemurale), traumatisme. Infecția hematogenă apare în cazul artritei reumatoide.

Germenii implicați sunt mai frecvent coci gram pozitivi anaerobi și mai rar B. fragilis și specii de Fusobacterium.

TRATAMENT

1. Chirurgical: drenarea abceselor, debridare. Drenarea se face prin deschiderea abcesului sau prin cateter percutanat. Mai rar, se folosește tratamentul chirurgical în abcesele cerebrale, hepatice, tuboovariene, pulmonare.

2. Oxigen hiperbar. Este utilizat ca tratament adjuvant. Unii autori au observat creșterea supraviețuirii în infecțiile mixte aerobe și anaerobe.

3. Antibiotic. Antibioticele se aleg în funcție de: activitatea pe germenii anaerobi, studiile de sensibilitate a germenilor și studiile de eficacitate clinică.

Penicilina – deși larg utilizată înainte, azi nu mai este eficientă datorită apariției tulpinilor rezistente, iar în infecțiile polimicrobiene, de obicei, există germeni penicilinazosecretori. Nu se va

utiliza în: angina Ludwig, abcesul periamigdalian, pneumonia necroticã, empiem, plãgi prin muşcãturã de om, deoarece germenii implicați de obicei sunt rezistenți la penicilinã.

De primã alegere sunt: Metronidazolul, Cloramfenicolul, Clindamicina, Imipenem, Cefoxitina şi combinații ale β lactaminelor cu inhibitori de β lactamaze (Amoxicilinã – clavulanat, Ampicilinã – sulbactam, Ticarcilinã – clavulanat). Nu sunt eficiente: aminoglicozidele, cotrimoxazolul, cefalosporinele de generația III – a, chinolonele şi monobactamii.

În cazul asocierii anaerobilor cu alți germeni se vor asocia antibioticele eficiente pentru cele douã categorii de bacterii:

- Abces cerebral – anaerobi (bacili gram negativi + coci gram pozitivi): Metronidazol + Penicilinã (Ampicilinã, cefalosporinã generația a III-a);

- Plãgi muşcate: anaerobi + stafilococi – Clindamicinã + Penicilinã (chinolone fluorurate) sau Augumentin;

- Infecții pulmonare : Clindamicinã sau metronidazol + penicilinã

- Infecții intaabdominale (inclusiv tractul genital la femei) anaerobi + coliformi – se asociazã antibioticele de rpimã alegere pentru anaerobi cu aminoglicozide sau cefalosporine de generația III sau chinolone.

- Infecții ale pielii şi țesuturilor moi –cala infecții intraabdominale.

Mecanismele de rezistențã la antibiotice sunt multiple, dar de importanțã clinicã este producerea de β lactamaze.

Antibiograma este necesarã la fiecare caz în parte pentru un tratament țintit, dar şi pentru stabilirea modificãrilor care apar în sensibilatea germenilor anaerobi la un moment dat, în vederea alegerii corecte a antibioticelor.

Bilophila wadsworthia este un bacil gram negativ descris recent. Aceastã bacterie a fost izolatã în jumãtate din cazurile de apendicitã gangrenoasã perforatã, de asemeni în pericarditã, empiem, artritã, abcese hepatice. De obicei este izolatã în infecții mixte. Ea secretã β lactamaze dar este sensibilã la Imipenem, Cefoxitinã, Ticarcilinã, Metroniodazol, Cloramfenicol.

9.5 INFECȚIILE CU COCI ANAEROBI

Cocii anaerobi cuprind specii de Peptostreptococcus, Veillonella, Streptococi microaerofili.

Aceştia fac parte din flora normalã mucocutanatã: oralã, intestinalã, vaginalã, uretralã, tegumenrã.

De obicei determinã infecții în asociere fie cu alți anaerobi, fie cu aerobi. Asocierea pare sã fie sinergicã.

Virulența acestor coci este determinatã de capsulã, dar şi de alți factori încã nedeterminați.

Identificarea diverselor specii se face pe baza colorației gram: gram pozitivi sunt streptococii microaerofili şi peptostreptococii, iar gram negativi sunt speciile de Veillonella.

Testele biochimice şi cromatografia în gaz – lichid permite separarea cocilor gram pozitivi.

Sensibilitatea la antibiotice: Penicilina, Cefalosporina, Clindamicina, Vancomicina, Macrolidele şi Imipenemul sunt active pe cocii gram pozitivi. Metronidazolul nu este eficient pe cocii gram pozitivi.

Cocii anaerobi determinã infecții mixte (aerobi – anaerobi) cutanate, orale, respiratorii şi genitale la femei.

Cocii gram pozitivi anaerobi pot fi izolați în culturã purã în infecțiile țesuturilor moi, osteomielitã, artritã, septicemie.

Streptococii microaerofili pot reprezenta unica etiologie în abcese dentare, intracraniene, pulmonare, septicemii, meningite sau conjunctivite.

Speciile de Veillonella pot produce bacteremie, infecții ginecologice, abcese şi infecții ale plãgilor fãrã a se asocia cu alți germeni.

PATOGENIE

Cocii gram pozitivi anaerobi şi streptococii microaerofili produc infecții în anumite condiții favorizante: post operator, imunodeficiențã, neoplazie, traumatism, diabet zaharat, corticoterapie, corpi strãini şi siclemia.

SPECTRU CLINIC

Infecții SNC*:* empiem subdural, abces cerebral (complicație a otitei, sinuzitei cronice sau infecțiilor dentare cronice).

Etiologia cuprinde cocii gram pozitivi anaerobi şi streptococii microaerofili.

Infecții dentare şi ale cãilor aeriene. Pot fi determinate de coci gram pozitivi anaerobi şi streptococi microaerofili.

De obicei infecții sunt cronice: sinuzite, mastoidite, abcese periamigdaliene şi retrofaringiene, parotidite.

În peste 90% din cazuri cocilor anaerobi li se asociazã Stafilococul auriu şi bacili gram negativi anaerobi.

Infecții pleuropulmonare*:* pneumonia de aspirație, abces pulmonar, empiem. Speciile de Veillonella determinã sub 2% din cazuri.

Infecții intraabdominale*:* peritonitã, abces hepatic, abces splenic. De obicei se asociazã cocilor gram pozitivi anaerobi şi specii de bacili anaerobi gram pozitivi şi gram negativi.

Infecțiile tractului genital la femei*:* endometritã, abces pelvic, abcesul glandelor Bartholin, infecții post operatorii, anexitã cronicã. Avortul septic produce bacteremie cu coci gram pozitivi anaerobi şi streptococi microaerofili. În toate cazurile se asociazã şi bacili gram negativi anaerobi.

Osteomielita şi artrita cu coci gram pozitivi anaerobii apar dupã operații ortopedice şi introducerea de proteze.

Infecțiile pielii şi ale țesuturilor moi sunt infecții polimicrobiene cu germeni aerobi şi anaerobi, inclusiv coci gram pozitivi. Spectrul clinic cuprinde: gangrena necrozantã, fasceita necrozantã, escarele, infecțiile picioarelor la diabetici, arsuri, plãgi prin muşcãturã de om sau animal, abcese ale sânului, rectului, anusului.

Bacteriemia este determinatã de coci gram pozitivi anaerobi şi streptococi microaerofili în proporție de 4 – 15% şi apare în urmãtoarele situații: infecții orofaringiene, infecții ale tractului genital feminin, abdominale, pielii şi țesuturilor moi.

Streptococii microaerofili produc 5 – 10% din endocardite.

TRATAMENT

Antibioticul de elecție este Penicilina. Se pot utiliza: cefalosporinele, Cloramfenicolul, Clindamicina, Vancomicina, Imipenem şi Sparfloxacina. Nu se folosesc Ciprofloxacina şi Metronidazolul. În infecțiile mixte, de obicei existã germeni secretori de β lactamaze.

Antibiograma este obligatorie în: septicemii, endocarditã, osteomielitã, artritã şi infecții intracraniene.

9.6. INFECȚIILE CU BACILI GRAM POZITIVI ANAEROBI NESPORULAȚI

Bacilii gram pozitivi anaerobi nesporulați sunt: Actinomyces, Bifidobacterium, Eubacterium, Mobiluncus, Rothia, Lactobacillus, Propionibacterium.

Speciile de Propionibacterium fac parte din flora normalã a pielii, conjunctivei, cavitãții orale, cãilor aeriene superioare, rar a intestinului, uretrei şi vaginului.

Bifidobacterium se gãseşte în cavitatea bucalã, tractul gastrointestinal (concentrații mari la sugarii alimentați la sân) şi tractul genital feminin.

Eubacterium colonizeazã cavitatea oralã şi intestinul.

Lactobacillus se gãseşte în cavitatea oralã, vagin şi intestin.

SPECTRU CLINIC

Speciile de Propionibacterium (mai frecvent P. acnes) determinã: infecții ale SNC, ganglionilor limfatici, articulațiilor, dinților, parotidelor, conjunctivita asociatã lentilelor de contact, şi septicemii.

Eubacterium, Lactobacillus şi Bifidobacterium determinã infecții obstetricale.

Speciile de Eubacterium care se gãsesc în flora colonicã pot inactiva Digoxina. Aceste bacterii pot determina septicemii la bolnavii cu cancere sau la femeile cu infecții genitale.

TRATAMENT

1. Antibiotic*:* Penicilinã, cefalosporine, Eritromicinã, Lincomicinã, Clindamicinã, Vancomicinã, Rifampicinã, Sparfloxacinã. (Nu Metroniodazol la care majoritatea bacililor sunt rezistenți).

2. Chirurgical*:* debridare şi îndepãrtarea corpilor strãini.

10. INFECȚII INTRASPITALICESTI

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile intraspitaliceşti sau nosocomiale survin la bolnavi în cursul spitalizãrii. Ele sunt de obicei severe deoarece sunt implicați germeni de spital multirezistenți la antibiotice şi afecteazã persoane tarate, cu diverse deficiențe de organ sau imunodeprimați.

Incidența este în general de 3 – 15 % din totalul bolnavilor internați, dar este mai mare în anumite servicii: nou nãscuți, pediatrie, geriatrie, boli cronice, arşi, urologie, terapie intensivã, oncologie.

ETIOLOGIE

Agenții patogeni provin din surse intraspitaliceşti (80 – 90% din cazuri):

1. Streptococul Beta – hemolitic de grup A – este implicat în apariția sporadicã sau epidemicã de: angine, rinosinuzite, scarlatina (în spitalele de copii).

2. Streptococii din grupul B sunt izolați în infecții sistemice grave, la nou nãscuți, în maternitãți.

3. Stafilococii "de spital" sunt rezistenți la antibiotice şi determinã: pneumonii, infecții ale plãgilor, arsurilor, infecții urinare, septicemii.

4. Bacilii gram negativi (piocianic, Klebsiella, enterobacilii, proteus) sunt rezistenți la antibiotice şi produc: infecții ale plãgilor şi arsurilor, infecții urinare, septicemii, enterocolite grave la nou nãscuți.

5. Virusurile care determinã infecții nosocomiale sunt: herpes simplex,varicelo – zosterian, rujeolic, enterovusuri, hepatitice, sincițial respirator, citomegalovirus, adenovirusuri, gripale, paragripale, rinovirusuri, rotavirusuri.

6. **Fungi** – în special Candida albicans produce micoze superficiale sau sistemice (rar) la imunodeprimați.

7. **Protozoare** – pneumocystis carinii – produce infecție nosocomialã pulmonarã severã la: copii, receptorii de transplanturi, cei cu infecție HIV.

8. Legionella pneumophila determinã pneumonii la vârstnici.

PATOGENIE

Infecțiile nosocomiale sunt favorizate de mai mulți factori:

- aglomerarea bolnavilor şi paturilor în saloane mari;
- nerespectarea mãsurilor de igienã şi dezinfecție;
- durata prelungitã a spitalizãrii;
- abuzul de antibiotice;
- numãrul crescut de bolnavi imunodeprimați (prematuri, vârstnici, bolnavi cronici, tratamente imunosupresive, infectați cu HIV);
- introducerea unor metode invazive de investigație (cateterisme, puncții).

În patogenia infecțiilor nosocomiale sunt implicați doi factori: gazda şi agentul patogen.

Gazda este, de obicei, un pacient care are unul sau mai multe deficite ale mecanismelor de apãrare contra infecțiilor.

Mecanismele de apãrare nonimunologice sunt: integrtatea tegumentelor şi mucoaselor, clearance-ul mucociliar, reflexul de tuse, morfologia normalã a diverselor aparate.

Mecanismele imunologice de apãrare includ: rãspunsul inflamator ale celulelor fagocitare (neutrofile, monocite, macrofage tisulare, celule reticuloendoteliale), sistemul complement, producția de anticorpi specifici, activarea limfocitelor T, producția de citokine.

Natura infecției depinde de natura defectului de apãrare al gazdei.

1. Alterarea barierei mucocutanate prin traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, cateterism, implant (vezi ði **INFECȚIILE PLÃGILOR**).

2. Boli cronice anterioare: malnutriție (rujeolã, TBC, herpes simplex, boli diareice, pneumonie cu bacili gram negativi), fibrozã chisticã (pneumonii cu S. aureus, Haemophilus influenzae, piocianic, pseudomonas), diabet zaharat (infecții urinare, sinuzite, candidozã orofaringianã sau genitalã), sindrom nefrotic (peritonitã cu pneumococ, E. coli), insuficiențã renalã (septicemie sau infecții ale țesuturilor moi cu S. aureus, bacili gram negativi, fungi), cirozã (peritonitã cu pneumococ sau E. coli), transfuzii repetate (infecții cu virusurile hepatitice B şi C, virusul Epstein-Barr, parvovirusuri, HIV), antibioticoterapie prelungitã (septicemie cu Candida, enterococ, bacterii grampozitive şi gram negative multirezistente), leziuni cronice ale mãduvei spinãrii (pneumonii, pielonefritã, escare, abces, osteomielitã cu bacterii gram negative sau gram pozitive).

3. Implanturi: cardiace (endocardita cu S. epidermidis, streptococi, S. aureus, Candida), pace maker (infecții locale ale țesutului subcutanat cu S. epidermidis, S. aureus, Candida).

4. Shunturi: fistulã neurocutanatã (meningitã cu S. aureus, S. epidermidis, E. coli), fistulã neuroentericã (meningite cu bacterii gram negative), fractura sinusurilor faciale (meningite cu pneumococ).

5. Granulocitopenie (cauzatã de anemia plasticã, agenți mielosupresivi, transplant de mãduvã osoasã) favorizeazã septicemii, pneumonii cu E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, S. epidermidis, streptococi α hemolitici, Candida, Aspergillus.

6. Disfuncțiile fagocitare din bolile granulomatoase cronice, favorizeazã septicemii, pneumonii, abcese ale țesuturilor moi şi ale organelor solide cu: S. aureus, streptococi, Serratia marcescens, E. coli, Pseudomonas, Nocardia, Candida, Aspergillus şi entritã cu Salmonella.

7. Deficit imun celular (congenital, SIDA, transplant, tratament imunosupresiv, corticoid, limfom Hodgkin) predispune la septicemii şi meningite cu Listeria monocytogenes, micobacterii atipice, Nocardia, Cryptococcus neoformas, pneumonii cu bacilul Koch, Legionella, Histoplasma capsulatum etc., infecții virale cronice (vezi si ETIOLOGIE), infecții cu protozoare (pneumonie cu P. carinii, miocarditã cu Toxoplasma gondi, toxoplasmozã cerebralã).

8. Deficite umorale congenitale favorizeazã septicemii, meningite cu pneumococ, H. influenzae, meningococ, gonococ, encefalite şi miozite cu enterovirusuri, enterite cu rotavirusuri.

9. Disfuncții splenice (deficit combinat reticuloendotelial şi de imunoglobuline) favorizeazã septicemiile şi meningitele cu pneumococ, meningococ şi H. influenzae.

TABLOU CLINIC

1. Infecția shunturilor neuroenterice se manifestã prin febrã, dureri abdominale, peritonitã, cefalee, sindrom meningean.

2. Cateterizãrile vasculare sunt utilizate pentru aport nutritiv, chemoterapie pentru neoplasme, monitorizarea presiunii venoase centrale etc. Infectarea cateterului se manifestã prin eritem local, durere, secreții purulente, uneori bolnavul prezintã febrã fãrã semne sugestive locale.

3. Cateterizãrile uretrale utilizate în secțiile de terapie intensivã favorizeazã infecția cu germeni gram negativi care se manifestã prin: febrã, dureri suprapubiene, piurie.

4. Intubația orotrahealã pentru ventilație mecanicã favorizeazã pneumoniile cu germeni gram negativi, sinuzitele purulente şi septicemia.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se susține pe **date epidemiologice, anamnestice, clinice** şi de laborator.

Diagnosticul de laborator este esențial pentru evidențierea agentului etiologic cu certitudine şi se face prin metode bacteriologice, virusologice, teste serologice etc., adecvate situației clinice a bolnavului.

PROGNOSTIC

Prognosticul infecțiilor nosocomiale este sever, riscul de deces fiind foarte ridicat datoritã virulenței agenților patogeni implicați şi a deficitelor de apãrare ale bolnavilor.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic este obligatoriu şi trebuie sã fie susținut pe baza testelor de sensibilitate ale agenților implicați fațã de antibiotice, antivirale etc.

Tratamentul trebuie sã fie complex, de susținere a funcțiilor vitale, simptomatic, patogenic adecvat situației clinice a bolnavului.

PROFILAXIE

a). Mãsuri fațã de sursele de infecție:

- adaptate specificului instituției spitaliceşti;
- control clinic şi de laborator al personalului (periodic);
- tratamentul purtãtorilor de germeni;
- mascã, mãnuşi, sterilizarea instrumentarului.

b). Mãsuri fațã de cãile de transmitere:

- tehnicã asepticã;
- dezinfecție curentã şi terminalã;
- sterilizarea instrumentarului medical;
- controlul circuitelor septice şi aseptice.

c). Mãsuri fațã de persoanele cu risc crescut la infecții:

- izolare;
- creşterea rezistenței generale;
- chimioprofilaxie;
- imunizare specificã.

11. INFECȚII ALE PLÃGILOR

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile plãgilor survin ca suprainfecții la nivelul plãgilor traumatice, chirurgicale, arsurilor. Ele au spectru etiologic foarte larg.

ETIOLOGIE

I. **Plãgile traumatice** se produc prin accidente de circulație, rãzboi. Sunt reprezentate de: fracturi deschise, rupturi de organe cavitare. Agenții etiologici implicați sunt germeni de pe tegumente sau din mediu (praf, pãmânt). Ele sunt, de obicei, intens infectate polimicrobian.

II. **Arsurile** se infecteazã în primele zile cu stafilococi (S. aureus, S. epidermidis) şi streptococi, apoi enterobacterii şi piocianic, mai târziu, cu fungi.

III. **Plãgile prin muşcãtura de animal** care se inoculeazã pe lângã flora localã cutanatã cu agenți patogeni transmişi de animal: virusul rabic (vezi ði **RABIA**), spori de bacil tetanic (vezi si **TETANOSUL**). Majoritatea infecțiilor datorate plãgilor muşcate sunt polimicrobiene, cu germeni aerobi şi anaerobi: **pasteurella multocida** (muşcãturi de câini şi pisici), streptococi, **S. aureus**, specii de **Bacteroides** (muşcãturi de maimuțe, om).

IV. **Plãgile chirurgicale** se suprainfecteazã cu germeni de spital. Infecțiile care apar dupã intervenții chirurgicale pe tractul digestiv sunt determinate, de obicei, de germeni gram negativi: piocianic, enterobacterii (E. coli), dar şi de stafilococi şi fungi (Candida). În cazul altor intervenții chirurgicale etiologia este dominatã de stafilococi şi streptococi, bacteriile gram negative fiind implicate în cazul abceselor şi a septicemiilor.

PATOGENIE

În condiții normale de apãrare generalã a organismului, infecțiile plãgilor apar dacã intervin:

- contaminarea masivã cu germeni (peste 100.000 germeni/g de țesut);
- asociere de germeni aerobi şi anaerobi;
- prezența în plagã de corpi strãini (deviazã fagocitoza de la microorganisme);
- prezența unei specii microbiene deosebit de patogene.

1. Plãgile traumatice se suprainfecteazã datoritã lezãrii primei linii de protecție antibacterianã, reprezentatã de tegumente şi mucoase.

În afara barierei fizice, pielea este acoperitã de acizi graşi cu acțiune bacteriostaticã şi bactericidã, produşi de glandele sebacee.

Secrețiile mucoaselor conțin enzime: peroxidaze, lizozim, imunoglobuline A secretorii şi zone cu aciditate crescutã cu rol de inhibare a dezvoltãrii bacteriene (stomac, urinã, vagin).

De asemenea, suprafețele mucoaselor precum şi a tegumentelor conțin florã bacterianã saprofitã care previne colonizarea cu microorganisme patogene. Flora bacterianã saprofitã antagonizezaã germenii patogeni prin producerea de bacteriocidine (enzime antibacteriene), modificarea potențialului redox şi competiționarea factorilor nutritivi. La nivelul mucoaselor existã un mecanism local adițional: clearance-ul mucociliar, reflexul de tuse şi celule fagocitare tisulare.

Interferarea sau distrugerea acestor mecanisme locale predispune la infecții.

2. Arsurile. Condițiile locale determinate de arsuri favorizeazã multiplicarea bacterianã, dat fiind devitalizarea localã şi trombozele vasculare, care nu permit aportul facturilor de apãrare. Deasemenea, în cazul arsurilor grave existã un rãspuns imun deficitar datorat disfuncțiilor neutrofilelor, rãspunsului scãzut în anticorpi (hipogamaglobulinemie). Poarta de intrare este reprezentatã de arsurile tegumentare, leziunile tractului respirator, leziunile tractului urinar prin cateterizãri şi, probabil, leziuni ale tractului gastrointestinal. Infecțiile arsurilor se complicã cu septicemii.

3. Plãgi prin muşcãturi de animale. Plãgile muşcate se caracterizează prin inocularea de germeni patogeni care se multiplicã datorită condițiilor de anaerobioză secundare leziunilor: hematom, țesuturi devitalizate, edem.

4. Plãgile chirurgicale. Numărul de germeni prezenți în plaga chirurgicală determinã riscul de suprainfecție. Aceasta duce la clasificarea plãgilor chirurgicale în funcție de gradul de contaminare bacterianã şi a riscului care derivă din aceasta:

Rãni curate (clean wounds) sunt plãgile chirurgicale care nu sunt însoțite de semne inflamatorii la nivelul tractului respirator, digestiv sau genito-urinar şi care nu implică orofaringele. Inciziile chirurgicale indicate în traumatismele nepenetrante sunt incluse în această categorie.

Rãni curate potențial contaminate sunt plãgile chirurgicale din cadrul intervențiilor pe tractul respirator, digestiv sau genito-urinar necontaminate preoperator (nu există semne de infecție şi nici încălcarea regulilor de asepsie): colecistectomie, apencicectomie, intervenții genitale transvaginale, amigdalectomie.

Rãni contaminate – sunt de obicei rãnile deschise, accidentale, sau în caz de încãlcare gravã a mãsurilor de asepsie, sau există un proces inflamator acut.

TABLOU CLINIC

Plãgile suprainfectate, indiferent de tipul lor, prezintă semne inflamatorii acute: durere, edem, roşeață, scurgere de secreții purulente sau piosanghinolente, care uneori au aspecte macroscopice sugestive (infecții cu piocianic, anaerobi etc.).

Plãgile muşcate suprainfectate prezintă secreții purulente, celulită, limfangită şi adenită regională.

COMPLICAȚII

Complicația cea mai gravă este septicemia, şocul toxico-septic, caz în care riscul de deces este ridicat. Semnele de septicemie în cazul arsurilor sunt hiper sau hipotermie, tahipnee, trombocitopenie, oligurie, hipertensiune sau hipotensiune, anxietate, tulburări ale conştienței.

Alte complicații sunt: osteomielită, artrită septică, abces, tenosinovită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe: **date anamnestice**, **semne clinice şi date de laborator.**

Diagnosticul microbiologic are ca scop precizarea etiologiei. Se face frotiu şi cultură din secrețiile plăgii sau din fragmentul tisular (țesuturi excizate în cursul intervențiilor chirurgicale). De asemenea se pot face hemoculturi, uroculturi.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general rezervat şi este deosebit de sever în cazul infecțiilor polimicrobiene sau cu germeni rezistenți la antibiotice.

TRATAMENT

1. Tratament profilactic:

- prevenirea suprainfecțiilor plăgilor chirurgicale prin respectarea asepsiei şi antisepsiei;
- tratament profilactic preoperator cu antibiotice în funcție de clasificarea plăgilor chirurgicale:
- plăgile curate nu necesită tratament profilactic (excepție intervențiile pentru diverse implanturi sau la imunodeprimați),

- plãgile potențial contaminate ca şi cele contaminate vor fi tratate pre şi post operator cu: cefalosporine de generația a doua – **Cefazolin**, 12,5 mg/Kg corp i.v. cu 30 – 60 minute înainte, şi repetat la 6 ore, 2 zile (chirurgie la nivelul capului, gâtului, cavității orale, cardiovasculare, tract biliar) sau cu **Oxacilinã** 50mg/Kg corp la 4 – 6 ore sau **Vancomicinã** 20mg/Kgcorp la 6 ore (în intervențiile pe cord, neurochirurgicale) sau **Eritromicinã** 15 – 50mg/Kgcorp + **Neomicinã** 25mg/Kgcorp pe cale oralã în intervențiile pe colon, sau **Cefoxitin** 40mg/Kgcorp i.v. la 6 ore + **Gentamicinã** 2mg/Kgcorp la 8 ore i.v. (în intervențiile pe tractul digestiv şi în traumatismele abdominale penetrante) sau **Cefoxitin** 40mg/Kgcorp i.v. la 6 ore + **Metronidazol** 15 – 50mg/Kg/zi în apendicectomii cu perforație apendicularã, **Augumentin** sau **Penicilina V** 50.000 unitãți/Kgcorp/zi (în plãgile muşcate de om şi câine).

- Arsurile: antibioticele utilizate vor fi alese pe baza antibiogramei. Ele se vor administra înainte şi dupã efectuarea pansamentelor sau a transplanturilor de piele.

- îngrijirea plãgilor chirurgicale – dezinfecția, pansamente sterile.

- prevenirea suprainfecției plãgilor traumatice prin: tratament local cu antiseptice, toaleta plãgii, îndepãrtarea țesuturilor devitalizate, sutura plãgilor, profilaxia cu antibiotice.

- prevenirea suprainfecțiilor în plãgile produse prin muşcãtura de animale prin toaleta plãgii cu apã şi sãpun, bromocet, apã oxigenatã, soluții iodate, antibiotice, prevenirea tetanosului şi infecției cu pasteurella, imunizare activã sau/si pasivã antitetanica, antirabică.

2.Tratamentul curativ al suprainfecțiilor plãgilor:

- local: - toaleta (spãlare, drenaj, pansament);

- antiseptice

- antibiotice.

- general - cu antibiotice (monoterapie sau asociere) în funcție de antibiogramã sau de etiologia presupusã a infecții.

12. INFECȚII LA GAZDE IMUNOCOMPROMISE

12.1. INFECȚII LA GRANULOPENICI (NEUTROPENICI)

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Granulopenia (neutropenia) este definitã de scăderea polinuclearelor **sub 500/mm^3**. Este indusã cel mai frecvent de **chimioterapia citostatică.**

Bolnavul granulopenic este expus la infecții frecvente şi grave.

Riscul infecțios este legat de profunzimea şi durata granulopeniei ca şi de patolologia asociatã.

Originea granulopeniei

Granulopenia accidentalã: invazie medularã (blastozã, metastaze neoplazice), tuberculoasã, imunologicã, toxicã, idiopaticã.

Granulopenia provocatã: chimioterapie citostaticã, cateter endovenos – poartã de intrare.

Infecții

Frecvent unicul semn al infecției este **febra**. Semnele inflamatorii sunt atenuate.

ETIOLOGIE

Agenții responsabili de infecții la granulopenici sunt germenii care colonizeazã tubul digestiv, cavitãțile naturale şi pielea.

Cocii grampozitivi au devenit **majoritari** în toate serviciile de hematologie sau de oncologie, prin creşterea frecvenței septicemiilor cu stafilococ coagulazonegativ şi apariția infecțiilor cu streptococ alfahemolitic, mai ales la pacienții tratați profilactic cu chinolone sau curativ cu Ceftazidimã. Infecțiile cu stafilococ coagulazonegativ au o mortalitate redusã, în raport cu bacilii gramnegativi.

Bacilii gramnegativi sunt mai puțin frecvenți. **Escherichia coli** este frecvent izolat alãturi de **Klebsiella pneumoniae**. Infecțiile cu **Pseudomonas aeruginosa** sunt mai rare, dar au un prognostic rezervat, atingând o mortalitate de 50%. Se semnaleazã o creştere a infecțiilor cu Enterobacter, Serratia şi Citrobacter, specii rapid rezistente.

Anaerobii produc relativ puține infecții primare la neutropenici, dar pot contribui la infecții mixte: **gingivita necrozantã** sau celulita periananlã.

Fungii constituie o problemã importantã, în special la pacienții cu neutropenie prelungitã. Cele mai frecvente micoze sunt candidozele secundare colonizãrii orale sau digestive, şi aspergilozele. Folosirea antifungicelor a condus la apariția infecțiilor cu **Candida (Torulopsis) glabrata** şi **Candida tropicalis**, dupã profilaxie cu ketoconazol, şi **Candida krusei**, dupã profilaxie cu fluconazol.

Herpesvirusurile: Herpes simplex (VHS), varicelozosterian (VVZ) şi citomegalic (CMV) provoacã infecții la pacienții cu imunodepresie secundarã cancerului sau tratamentului acestuia, prin reactivarea virusului, aflat în **stare latentã** în organism dupã primoinfecție. VHS produce frecvent, într-un stadiu precoce, forme cutaneomucoase extensive.

Studiul etiologic al febrei relevã: 20% bacteriemii, 20% infecții localizate, 20% infecții clinice, 20% cauze neinfecțioase şi 20% cauze nedeterminate.

Frecvența relativã a cocilor GP, mai ales stafilococul coagulazonegativ (SCN) şi streptococul a depãşit frecvența BGN **(Tabel 12.1).**

Tabel 12.1 Germenii responsabili de infecții la neutropenici în funcție de poarta de intrare

Poarta de intrare	Leziuni favorizante	Germeni	Frecvențã
Colon	Mucita postchimioterapicã Infecție cu CMV	Bacili gramnegativi Candida Enterococ	Foarte frecvent Frecvent Rar

Sfera ORL	Mucita Infecție cu VHS Candidoza orofaringianã	Streptococ SCN Candida VHS	Foarte frecvent Frecvent Frecvent Frecvent
Cãi respiratorii joase	Cancer pulmonar Iradiere pulmonarã Corticoterapie	Aspergillus Streptococ Candida Bacili gramnegativi Legionella Micobacterii	Foarte frecvent Frecvent Frecvent Rar Rar Rar
Piele	Cateter central	SCN Stafilococ auriu Herpes simplex Corinebacterii	Foarte frecvent Frecvent Rar Rar

Infecțiile nosocomiale sunt frecvente.

Evoluția infecțiilor înregistreazã o tendință **invazivã**, iar **prognosticul** este **rezervat**. Bacteriemia cu streptococ este acompaniatã de detresã respiratorie gravisimã. Mortalitatea infecțioasã a aplaziilor este ridicatã, în pofida progreselor terapeutice.

Chimioterapia citostaticã atacã mecanismele de apãrare ale gazdei şi mucoasele digestive, provocând apatiția **mucitelor**. Mucitele sunt consecințe şi ale atacului viral (VHS, CMV) sau fungic (Candida), favorizând pasajul bacteriilor din intestin în torentul sanguin.

Cateterul endovenos necesar chimioterapiei este poarta de intrare de elecție pentru SCN. Micozele invazive sunt o cauzã majorã de mortalitate prin infecție.

TRATAMENT

Pacientul neutropenic febril se trateazã cu antibiotice **bactericide cu spectru larg**, dar NU ÎNAINTE de efectuarea examenelor microbiologice, pentru elucidarea etiologiei: hemoculturã, uroculturã, examen de urinã, culturi de la nivelul cateterului etc.

Grefa infecției secundare necesitã adãugarea sau schimbarea tratamentului antibiotic inițial.

Datele microbiologice sunt esențiale, dar nu trebuie modificatã o antibioticoterapie "empiricã", care a condus la apirexie, chiar dacã este inactivã in vitro pe germenul izolat ulterior.

Se continuã tratamentul antibiotic, dacã pacientul are o neutropenie prelungitã (peste o sãptãmânã) şi dacã febra persistã. Tratamentul antibiotic poate fi întrerupt când numãrul de neutrofile depãşeşte 500/mm^3 şi este afebril de cel puțin 48 ore.

Agenții patogeni etiologici ai febrei pot fi virusuri sau fungi. Acest fapt trebuie avut în vedere în caz de eşec (persistența febrei sau semne de localizare sau agravare clinicã) al unui tratament antibacterian cu spectru larg, mai ales dacã numãrul de neutrofile revine cãtre normal.

Mãsurile preventive.

Tratamentul de primã intenție. Dupã efectuarea examenelor în vederea precizãrii etiologiei, trebuie început un tratament antiinfecțios pe criterii prezumtive. Acest tratament trebuie sã "acopere" un **spectru larg**, sã fie **bactericid**, pentru a obține o activitate intensã şi rapidã asupra majoritãții agenților infecțioşi.

Aspectul clinic orienteazã uneori asupra etiologiei, astfel:

Gingivita necrozantã, celulita perianalã, apendicita sau tiflita evocã participarea **anaerobilor**, impunând o terapie corespunzãtoare.

Durerea retrosternalã cu disfagie evocã o infecție candidozicã sau herpeticã.

Pneumopatia nesistematizatã sugereazã, în afarã de bacili gramnegativi şi stafilococ, etiologia fungicã (Candida sau Aspergillus), necesitând tratament cu Amfotericinã B.

Pneumonia interstițialã evocã infecția cu CMV sau pneumocistoza necesitând tratament cu Ganciclovir, respectiv, Cotrimoxazol.

Leziunile cutanate necrozante sunt generate de enterobacterii sau de Piocianic.

În caz de **febrã izolatã** (absența unui punct de apel) tratamentul antibacterian trebuie sã vizeze **bacilii gramnegativi**, în particular Piocianicul (din cauza gravitãții acestor infecții) şi eventual **cocii grampozitivi**: stafilococ. Streptococ (din cauza frecvenței acestora în infecțiile neutropenicilor), urmând ca ulterior tratamenul sã fie reevaluat şi adaptat în funcție de rezultatele clinice şi bacteriologice.

Se pot distinge douã situații: prezența unui cateter, cu sau fãrã semne de infecție şi absența acestuia. Alegerea antibioticului **(Tabel 12.2)** se face în funcție de "ecologia" serviciului şi factorii de risc proprii pacientului, antecedentele de tratament cu spectru larg în cursul unui episod de aplazie febrilã, impunând utilizarea unui antibiotic anti-piocianic. Asocierea de referință este Ceftazidimã + Amikacinã.

TABEL 12.2. Tratamentul de primã intenție la neutropenici cu febrã izolatã		
1. Neutropenici fãrã cateter BETALACTAMINÃ + AMINOGLICOZID / FLUOROCHINOLONÃ		
Cu spectru larg (preferabil cu acțiune pe piocianic) - cefotaxinã - ceftriaxonã - cefoperazonã* - ceftazidimã* - imipenem* - ticarcilinã* - piperacilinã* - azlocilinã*	- amikacinã - gentamicinã - netilmicinã	- ciprofloxacinã - pefloxacinã - ofloxacinã

2.Neutropenici cu cateter (cu sau fãrã semne de infecție) Se adaugã un ANTISTAFILOCOCIC: - vancomicinã - fluochinolonã (ciprofloxacinã, ofloxacinã, pefloxacinã).

*Cu acțiune pe piocianic

Substanțe antibacteriene utilizate în tratamentul infecțiilor la neutropenici (Tabel 12.3).

Aztreonamul (monobactam) poat fi util la pacienții alergici la betalactamine (datorită structurii diferite nu există alergie încrucişată). Posedă o activitate bună pe piocianic, dar având spectrul relativ îngust, limitat la gramnegativi, este necesară asocierea unui antibiotic activ pe grampozitivi(vancomicina).

Fluorochinolonele pot fi folosite pentru acțiunea pe bacilii gramnegativi şi pe stafilococul meticilinosensibil (stafilococul meticilinorezistent este rezistent în proporție de 90% la fluorochinolone), însă activitatea extrem de redusă pe streptococi şi anaerobi limitează utilizarea la neutropenici cu riscuri reduse de infecție. Fluorochinolonele au fost propuse ca tratament profilactic pentru scăderea riscului de infecții cu gramnegativi, dar s-a constat cã utilizarea excesivã duce la apariția rapidã a rezistenței.

TABEL 12.3. Substanțe antiinfecțioase folosite la neutropenici febrili

Substanța	**Doza/zi la adult**	**Observații**
Ceftriaxonã Cefotaximã Cefoperazonã Ceftazidimã	2 g 3 g 4 g 3 g	Numai Ceftazidima şi Cefoperazona sunt active pe piocianic
Imipenem	1 – 2 g	Dacã se suspecteazã piocianic se asociazã un aminoglicozid
Piperacilina	12 g	
Aztreonam	2 – 3 g	Se asociazã cu Vancomicina în tratamentul inițial "empiric"
Azlocilina	12 – 16 g	Se asociazã cu aminoglicozid
Ciprofloxacina Pefloxacina Ofloxacina	1 – 1,5 g 0,8 g 0,8 g	La neutropenici cu risc scãzut Profilactic existã risc crescut de apariție a rezistenței
Amfotericina B	0,6 – 1,5 mg/Kg GC	Antifungic sistemic foarte activ, dar foarte toxic
Fluconazol	50 – 400 mg	Antifungic sistemic, utilizat profilactic, reduce incidența micozelor

Acyclovir	30 mg/KgGC	În tratamentul infecțiilor cu unele herpesvirusuri (VHS, VVZ)
Gancyclovir	5 mg/Kg GC	În infecția cu CMV
Cotrimoxazol	160 mg trimetoprim la 2 zile	În profilaxia pneumocistozei, dar nu sistematic la toți neutropenicii

Modificarea tratamentului de primã intenție

Tratamentul inițial trebuie adaptat dupã 48 – 72 de ore în funcție de evoluția clinicã, dar şi de rezultatele bacteriologice **(Tabel 12.4).** De obicei, în absența unor date bacteriologice, care ar putea ghida modificarea antibioticoterapiei, se adaugã **Vancomicina** sau **Teicoplanina** la tratamentul de primã intenție (o betalactaminã + un aminoglicozid). Dacã nici aceastã asociere nu conduce la apirexie, trebuie luatã în considerare o infecție viralã sau fungicã, instituindu-se un tratament corespunzãtor.

TABEL 12.4: **Modificarea antibioticoterapiei în funcție de datele bacteriologice**

Germenul izolat	Situația clinicã	Modificarea tratamentului
Enterobacterii	Ameliorare	Oprirea tratamentului antistafilococic (dacã a fost prescris)
	Absența ameliorãrii	Tratament antistafilococic (dacã nu a fost deja prescris) Tratament antiviral
Stafilococ	Ameliorare	Oprirea aminoglicozidului (dacã a fost inițial prescris)
	Absența ameliorãrii	Îndepãrtarea cateterului + Vancomicinã (dacã nu a fost prescrisã)
Alt agent infecțios rezistent in vitro la antibioticoterapia de primã intenție	Ameliorare	Nu se modificã tratamentul inițial
	Absența ameliorãrii	Antibioterapie adaptatã rezultatului Oprirea tratamentului antistafilococic
Nici un rezultat bacteriologic	Ameliorare	Oprirea tratamentului antistafilococic dupã 5 zile
	Absența ameliorãrii	Tratament antifungic sistemic, apoi antiherpetic

PROFILAXIE

Riscul apariției a numeroase infecții la neutropenici a condus la recomandarea unor mãsuri preventive care vizeazã: prevenirea candidozei bucale (alcalinizare + antifungice orale), prevenirea infecțiilor bacteriene de origine digestivã (decontaminare digestivã), prevenirea infecțiilor de cateter (asepsie, utilizarea antibioticelor locale pe şi în jurul orificiului cutanat, precum şi intraluminal).

12.2 INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)/SIDA

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drãgan

INTRODUCERE

SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite), reprezintã stadiul terminal al infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane).

SIDA a fost prima oarã descrisã clinic în 1981 şi se caracterizeazã clinic prin deficit imun complex, predominant celular, care predispune la variate infecții oportuniste şi la apariția de neoplasme, cu evoluție letalã în decursul a câtorva luni sau ani.

HIV a fost izolat în 1983 la Institutul "Pasteur" din Paris de un grup de cercetãtori, condus de prof. Luc Montagner. În 1984, Robert Gallo de la Institutul Național American al Sãnãtãții, izoleazã şi demonstreazã rolul HIV ca agent etiologic al SIDA.

În 1991 a fost identificat în Africa de Vest HIV 2, care determinã o boalã identicã din punct de vedere clinic cu HIV 1, dar care pare sã aibã o latențã clinicã mai mare.

ETIOLOGIE

Virusurile imunodeficienței umane sunt **Retrovirusuri** din subgrupa **Lentivirusuri**.

Ele sunt virusuri ARN care posedã o enzimã caracteristicã revers -transcriptaza (transcriptaza inversã). Ea permite realizarea unui flux informațional genetic "paradoxal" şi anume, sinteza unui ADN dublucatenar complementar ARN-ului viral. Acest ADN viral are douã secvențe genetice situate la extremitãți denumite secvențe genetice terminale repetate (Long Terminal Repeat – LTR). Aceste secvențe permit integrarea în ADN-ul celulei gazdã a materialului genetic viral sub formã de ADN proviral. ADN-ul proviral se poate transcrie în ARN mesager care duce la sinteza proteinelor virale, precum şi la sinteza ARN-ului viral cu formarea unui virion complet.

Structura HIV

Molecula ARN a HIV cuprinde trei gene principale:

- **gag** – codificã sinteza proteinelor capsidei ("core") – p13, p18, p24;
- **pol** – codificã proteinele necesare replicãrii virale: transcriptaza inversã şi proteaza;
- **env** – codificã proteina anvelopei virale: gp 41, gp120, gp160,
- **alte gene**: tat, rev – cu rol regulator; vif, nef, vpr, vpx – cu rol necunoscut.

Particula HIV are formã sfericã cu diametrul de 80 – 120 nm şi este constituit dintr-o anvelopã şi un miez nucleoproteic.

Anvelopa este compusã dintr-un strat lipidic extern, bilaminar, format din douã glicoproteine specifice gp 120 (glicoproteinã de suprafațã) şi gp 41 (glicoproteinã transmembranarã). **Glicoproteina gp120** constituie determinant antigenic viral şi este necesarã pentru legarea particulei HIV de receptorul specific (CD4) al celulei țintã. **Glicoproteina gp 41** are rol în fuziunea virionului la membrana celulei infectate şi "ancoreazã" anvelopa de miezul particulei virale.

Miezul nucleoproteic "core" este acoperit de un strat proteic cu rol de antigen **proteina p24**. Miezul conține ARN-ul viral şi reverstranscriptaza.

EPIDEMIOLOGIE

Infecția HIV se manifestã ca o **pandemie**, toate țãrile lumii având cazuri de SIDA, deşi nu toate țãrile raporteazã la OMS cazurile de îmbolnãviri cu HIV.

Unele țãri (India, China) raporteazã sute de cazuri pe an, în timp ce numãrul real poate fi de ordinul milioanelor.

În 1995 se aprecia cã existã 17 milioane de infectaţi, din care 1 milion copii.

Cifra se dubleazã la fiecare 4 ani, astfel încât în anul 2000 vor exista 38 milioane cazuri. Dintre acestea, câteva milioane se transformã în SIDA.

În România, epidemia de SIDA are anumite caracteristici: la sfârşitul anului 1989 au fost raportate 13 cazuri de SIDA. La sfârşitul anului 1990 au fost 1168 de cazuri din care 94% copii sub 13 ani.

Sursa de infecţie o constituie omul infectat HIV cu sau fãrã manifestãri clinice. Infecţia persistã toatã viaţa, astfel cã se acumuleazã un imens rezervor de HIV.

HIV a putut fi izolat la persoanele infectate din: ţesuturi, organe, ganglioni limfatici, mãduvã osoasã, creier, sânge, spermã, lichid cefalorahidian, lacrimi, urinã etc.

Transmiterea HIV se face pe patru cãi principale:

1. calea sexualã – hetero sau homosexualã (un singur contact este suficient);

2. prin sânge şi derivate (transfuzii de sânge integral, plasmã, concentrate celulare, factori antihemofilici), materiale sanitare infectate (seringi, bisturie, instrumente stomatologice) şi prin manevre paramedicale (tatuaj, tãiere sub limbã). Nu existã în albumina umanã şi în imunoglobulinele umane datoritã modului de preparare care eliminã acest risc;

3. materno-fetal – riscul de transmitere transplacentar este apreciat la 15 – 40%, în funcţie de gravitate bolii la mamã;

4. prin laptele matern.

Doza minimã infectantã pentru HIV este de 30 ori mai mare decât cea pentru virusul hepatitic B.

Receptivitatea este generalã. Au fost raportate rare cazuri de imunitate naturalã (rezistenţã la infecţia cu HIV).

PATOGENIE

Infecţia HIV determinã o boalã cu evoluţie cronicã, progresivã, care începe cu stadiul de infecţie asimptomaticã şi ajunge la stadiul de imunodepresie severã, letalã.

HIV este limfotrop şi neurotrop. El infecteazã celulele care au la suprafaţã receptorul CD4: limfotitele T helper, macrofagele sanguine, oligodendrocitele, celulele stem din mãduva osoasã, neuronii, macrofagele tegumentare.

Afinitatea pentru receptorul CD4 este determinatã de gp120. Dupã aderarea la celula ţintã are loc o modificare conformaţionalã a anvelopei virale cu expunerea gp 41, ceea ce duce la fuziunea anvelopei virale cu membrana celulei ce urmeazã a fi infectatã. Dupã fuziune are loc eliberarea ARN-ului viral în celula ţintã.

Dacã limfocitul T CD4 este activat, ARN-ul viral monocatenar eliberat va fi copiat şi va da naştere ADN-ului dublucatenar proviral, care este apoi transportat în nucleul celulei gazdã şi integrat cu ajutorul integrazei virale (o proteazã).

Ulterior, are loc replicarea viralã prin copierea ADN proviral integrat şi formarea de noi molecule de ARN de tip ARN-mesager şi ARN-viral. ARN-ul mesager va duce la sinteza proteinelor virale în ribozomii citoplasmatici ai celulei gazdã. Apoi are loc asamblarea virionului care este eliberat din celula gazdã prin “înmugurire” cu formarea anvelopei virale.

Procesul de replicare se repetã pânã la moartea celulei gazdã, noile particule virale infectând noi celule cu receptor CD4.

Revers transcriptaza manifestã o anumitã "infidelitate" în retrotranscrierea ARN-ului viral, astfel cã vor lua naştere noi suşe de virus, genetic diferite. Această variabilitate genetică este prezentã atât la bolnavi diferiți cât şi la acelaşi bolnav şi poate atinge 25%.

Pentru unele celule, mai ales limfocitele T CD4, infecția HIV are efect citopatic şi duce la moartea celulei, astfel încât are loc scãderea numericã a acestora.

Între virus şi celula gazdã se pot stabili trei tipuri de interrelații:

1. infecție latentã, clinic asimptomaticã; ciclul replicãrii virale este întrerupt, virusul este la adãpost de imunitate umoralã şi celularã timp îndelungat (ani);

2. infecție cronicã, în care replicare viralã este limitatã;

3. infecție liticã, în care replicarea viralã este masivã, celula gazdã este distrusã şi viremia este manifestã.

ISTORIA NATURALÃ A INFECȚIEI HIV

Infecția cu virusul imunodeficienței umane este caracterizatã prin evoluția stadialã, începând cu infecția acutã pânã la SIDA.

Cursul infecției HIV şi manifestãrile sale clinice sunt parțial diferite la copii fațã de adulți, datoritã cãilor de transmitere diferite şi a imunodepresiei anterioare infecției HIV mai frecvente la copii, prin malnutriție sau infecții repetate.

Stadiile infecției HIV sunt:

A. Primoinfecția HIV;

B. Perioada de latențã clinicã (asimptomaticã);

C. Perioada de infecție simptomaticã.

A. Primoinfecția HIV la copil, este asimptomaticã în marea majoritate a cazurilor, la adult, 40 – 70% din cazuri sunt manifeste clinic în acest stadiu.

Primele simptome apar la 3 – 6 sãptãmâni de la **contactul infectant.**

Orice primoinfecție clinic manifestã semnificã un prognostic nefavorabil, indicând o evoluție ulterioarã acceleratã.

Manifestãrile clinice notate în cursul primoinfecției au fost sistematizate în patru tablouri:

- sindrom pseudogripal;
- sindrom mononucleozic;
- tablou de hepatitã acutã;
- tablou de meningitã acutã cu lichid clar sau meningoencefalitã.

Semnele clinice care pot apare sunt: febrã, tuse, cefalee, artralgii, mialgii, dureri retroorbitare, disfagie, odinofagie, limfadenopatie (tipic în a doua sãptãmânã de la debutul manifestãrilor clinice; poate fi generalizatã sau numai la nivelul ganglionilor occipitali, laterocervicali sau axilari; adenopatia retrocedeazã lent, fãrã a dispare complet), erupții cutanate, hepatosplenomegalie, icter, anorexie, grețuri, vãrsãturi, diaree, ulcerații cutaneomucoase, neuropatie, mielopatie.

Rar pot apare semne de imunosupresie acutã cu nivelul limfocitelor CD4 foarte scãzut: candidozã bucofaringianã, infecții cu citomegalovirus.

Biologic:
- limfocitozã cu bazofilie (tablou de mononucleozã);
- icter cu transaminaze crescute;
- LCR de tip meningitã cu lichid clar;
- culturi pozitive pentru HIV din ser şi limfocite;
- antigenul p24 prezent;
- PCR evidențiazã ARN viral în sânge.

Seroconversia apare în douã sãptãmâni pânã la trei luni de la contactul infectant. În sânge sunt prezenți anticorpii antiHIV (antigp120, antigp 41).

B. Perioada de latențã clinicã

Dupã episodul inițial rãspunsul imun primar permite o eliminare aproape completã din circulație, virusul rãmâne cantonat în organe şi țesuturi.

Latența este o noțiune exclusiv clinicã deoarece în aceastã perioadã replicarea viralã continuã, mai ales în organele limfoide.

Acesatã perioadã are douã etape:

1. perioada de incubație, "de fereastrã imunologicã", respectiv, de la contactul infectant pânã la seroconversie. Bolnavul este infectant, dar este seronegativ. În aceastã perioadã diagnosticul de infecție HIV se pune prin evidențierea antigenului p24 şi a ARN-ului viral în sânge.

2. Perioada de latențã clinicã ce urmeazã seroconversiei (bolnavul este asimptomatic, dar seropozitiv).

În perioada de latențã clinicã existã modificãri biologice: anemie, neutropenie, trombocitopenie, indicatori de activare imunã prezenți (β2 microglobulina, neopterina), antigenul p24 prezent, ARN-ul HIV prezent, scãderea lentã a limfocitelor CD4.

Perioada de latențã clinicã poate dura luni sau ani. Este mai scurtã la copii decât la adulți. Este mai scurtã la copii cu infecție congenitalã.

Ritmul progresiunii infecției HIV depinde de capacitatea de apãrare a sistemului imun. În cazul infecției congenitale, sistemul imun este imatur şi de aceea boala va evolua mai rapid.

În medie, perioada de latențã clinicã este de 10 ani la adulți şi de 24,4 luni la copil.

În literatura de specialitate existã o categorie de pacienți infectați HIV denumiți supraviețuitori de lungã duratã ("long term survivers"). Ei sunt 12 – 15 ani asimptomatici, cantitatea de virus din sânge este uneori nedetectabilã, nivelul limfocitelor CD4 este aproape normal şi existã titruri crescute de anticorpi neutralizanți. Pentru explicarea acestor cazuri au fost elaborate douã ipoteze:

- existența unor suşe de virus cu replicare lentã;
- existența unei clone de celule CD4 mature, capabilã sã înlocuiascã celulele distruse de virus.

C. Perioada de infecție simptomaticã

Simptomatologia caracteristicã se datoreazã scãderii progresive a limfocitelor CD4 (infecții oportuniste, cancere secundare) precum şi acțiunii directe a HIV.

Manifestãrile clinice ale infecției HIV pot fi clasificate astfel:

I. Manifestãri nespecifice;

II. Manifestãri neuropsihice;

III. Manifestãri pulmonare;

IV. Infecții secundare;

V. Cancere secundare;

VI. Alte manifestãri secundare infecției HIV.

I. Manifestãri nespecifice:

- limfadenopatie cronicã generalizatã;
- hepatosplenomegalie;
- parotiditã cronicã;
- candidozã bucofaringianã;
- leucoplachia pãroasã a limbii;
- molluscum contagiosum;
- scãderea în greutate;
- diaree cronicã;
- febrã prelungitã.

II. Manifestãri neuropsihice:

- encefalopatia SIDA;
- infecții oportuniste cerebrale: encefalita toxoplasmozicã, encefalita citomegalicã, leucoencefalopatia progresivã multiplã;
- boli maligne cerebrale: limfom malign, sarcom Kaposi;
- accidente vasculare cerebrale;
- afecțiuni medulare, neuromusculare şi oculare: mielopatie, neuropatie perifericã, miopatie, retinopatie SIDA, retinitã citomegalicã.

III. Manifestãri pulmonare:

- pneumonia limfoidã interstițialã(PLI);
- pneumonii bacteriene: pneumococ, stafilococ;
- pneumonii virale: virusul Epstein Barr, virusul citomegalic, adenovirusuri, virusul varicelo-zosterian;
- pneumonii micotice: candida albicans;
- pneumonii parazitare: pneumocystis carinii, toxoplasma gondii;
- leziuni pulmonare maligne: sarcomul Kaposi, sarcomul imunoblastic.

IV. Infecțiile secundare reprezintã cea mai frecventã cauzã de morbiditate şi sunt determinate de:

- bacterii: pneumococ, stafilococ auriu, bacilul tuberculos etc.;
- protozoare: toxoplasma gondii, pneumocystis carinii;
- fungi: candida albicans;
- virusuri: herpetice, rujeolic, papilloma virusuri.

V. Cancerele secundare definesc infecția HIV ajunsã în stadiul terminal de SIDA:

- cancere secundare definitorii pentru SIDA: limfom malign, sarcom Kaposi;
- alte cancere posibil secundare infecției HIV: pulmonare, ale tubului digestiv, leiomiosarcom.

VI. Alte manifestãri secundare infecției HIV:

- hematologice: anemie, leucopenie, neutropenie, limfopenie, limfocitele CD4 scãzute, raportul CD4/CD8 scãzut, trombocitopenie (purpurã tromboticã trombocitopenicã);
- cardiace: cardiomiopatie, pericarditã, hipertensiune pulmonarã, endocarditã;
- hepatobiliare: hepatomegalie, icter, hepatitã.
- pancreatice: pancreatitã;
- renale: glomerulonefritã cronicã, insuficiențã renalã, hematurie;
- afectarea glandelor salivare;
- manifestãri cutaneomucoase: impetigo bulos, ulcere cronice, herpes zoster, leziuni herpetice, infecții fungice, neoplasm cutanat;
- manifestãri ORL: sarcom Kaposi al piramidei nazale, limfom malign, sinuzitã, otitã medie şi externã, afecțiuni ale inelului Waldayer;
- manifestãri de tip reumatismal: artritã reactivã, sindrom Reiter, artralgii;
- manifestãri oculare: retinopatie SIDA, retinitã citomegalicã.

Manifestãrile infecției HIV nu constituie o succesiune stadialã, ci doar un ghid orientativ. Fiecare caz clinic în parte are o evoluție proprie şi se poate abate de la orice schemã **(Tabel 12.5)**.

TABEL 12.5 Simptomatologia clinicã se coreleazã cu nivelul limfocitelor CD4

Nivelele CD4	Manifestãrile clinice
1200 – 500 / mm^3	Asimptomatic
500 – 200 / mm^3	Candidozã oralã Tuberculozã Sarcom Kaposi
200 – 150 / mm^3	Pneumocistozã Herpes cutaneomucos cronic Criptosporidiazã
150 – 50 / mm^3	Toxoplasmozã cerebralã Candidozã esofagianã Limfom
50 – 0 / mm^3	Infecții cu micobacterii atipice Infecții cu citomegalovirus Criptococozã

INFECȚIA HIV / SIDA LA NOU-NÃSCUT

Nou-nãscutul se infecteazã prin transmiterea virusului de la mamã în cursul sarcinii, la naştere sau prin alãptare. La naştere copilul este asimptomatic pânã la vârsta de 6 luni. Între 6 şi 18 luni poate prezenta: hepatosplenomegalie, poliadenopatie, curbã staturo-ponderalã staționarã, infecții ORL frecvente, candodizã oralã, manifestãri neurologice caracteristice (hipotonie axialã, sindrom piramidal cu hipertonia membrelor cu evoluție progresivã, lipsa dezvoltãrii psihomotorii).

70% din cazuri sunt paucisimptomatice, 5 – 10% din cazuri sunt asimptomatici.

Nou nãscuții mamelor seropozitive sunt, la rândul lor, seropozitivi, datoritã prezenței anticorpilor materni transplacentari. Aceşti anticorpi dispar de obicei în primul an de viațã, dar se pot menține mult timp.

Deşi au fost mult ameliorate tehnicile de izolare viralã prin culturi sau de evidențierea genomului viral în sângele nou nãscutului prin PCR (Polymerase Chain Reaction sau metoda de amplificare genicã), un rezultat negativ nu exclude infecția cu HIV. De aceea nou nãscutul trebuie sã fie urmãrit mai mult timp şi numai negativarea testelor serologice şi absența simptomatologiei aratã lipsa infectãrii.

Copii mamelor seropozitive trebuie supravegheați astfel:

- vaccinãrile obligatorii vor fi respectate cu excepția BCG care va fi fãcut dupã stabilirea absenței sau prezenței infecției HIV cu certitudine;
- alãptarea este contraindicatã (cu excepția țãrilor în curs de dezvoltare unde problemele alimentare sunt pe primul plan);
- control clinic şi biologic la trei luni;
- la stabilirea cu certitudine a infecției HIV se va face profilaxia infecțiilor oportuniste şi tratament antiretroviral.

CLASIFICAREA ĐI STADIALIZAREA INFECȚIEI HIV

Au fost propuse mai multe clasificãri.

În 1980, CDC Atlanta (Center for Diseases Control) a stabilit o clasificare pe grupe de manifestãri clinice utilã pentru supravegherea epidemiologicã, controlul şi evaluarea clinicã a pacienților. Aceastã clasificare este utilizatã şi în prezent pentru bolnavii adulți cu infecții HIV. Diversele grupe, subgrupe şi categorii nu reprezintã obligatoriu stadii de evoluție progresivã. Încadrarea în una din grupe nu are semnificație prognosticã şi nu desemneazã severitatea bolii.

Grupa I – Primoinfecția

- seroconversie doveditã, asimptomaticã sau nu.

Grupa II – infecție asimptomaticã

II A fãrã anomalii biologice

II B cu anomalii biologice (anemie, leucopenie, limfopenie, scãderea nivelului limfocitelor CD4, trombocitopenie, hipergamaglobulinemie, anergie cutanatã).

Grupa III – limfadenopatie generalizatã persistentã (adenopatii cu diametrul mai mare de 1 cm în cel puțin 2 regiuni anatomice extrainghinale), care persistã mai mult de trei luni.

III A fãrã anomalii biologice

III B cu anomalii biologice

Grupa IV – alte boli, izolate sau asociate

Subgrupa IV A – sindrom nespecific (unul sau mai multe din urmãtoarele):

- febrã mai mare de 38^{0}C, mai mult de 1 lunã;
- scãdere ponderalã inexplicabilã mai mare de 10%;
- diaree continuã sau nu, mai mult de 1 lunã;

Subgrupa IV B – manifestãri neurologice

Categoria B 1 – afectare centralã (meningitã, encefalitã, mielopatie);

Categoria B 2 – neuropatie perifericã

Subgrupa IV C – infecții secundare

Categoria C 1 – infecții oportuniste care definesc SIDA

- pneumocistozã,
- criptosporidiazã;
- toxoplamozã cerebralã;
- isosporidiazã;
- candidozã esofagianã, bronşicã, pulmonarã;
- criptococozã;
- histoplasmozã diseminatã;
- coccidioidomicozã diseminatã;
- micobacteriozã atipicã;
- citomegaloviroză diseminatã;
- herpes cutaneomucos cronic; digestiv, respirator sau diseminat;
- leucoencefalita multifocalã progresivã.

Categoria C 2 – alte infecții secundare
- leucoplazia pãroasã a cavității bucale;
- herpes zoster pe mai multe dermatoame;
- septicemie recidivantã cu salmonele;
- tuberculozã diseminatã, extrapulmonarã;
- candidozã bucalã;
- nocardiozã;
- pneumonie cu haemophilus, penumococ.

Subgrupa IV D – cancere secundare
- sarcom Kaposi;
- limfom cerebral primitiv;
- limfom nehodgkinian.

Subgrupa IV E – alte manifestãri asociate infecției HIV
- manifestãri autoimune (purpura trombocitopenicã idiopaticã);
- pneumonie interstițialã limfoidã.

Dupã aceastã clasificare stadiul SIDA corespunde grupelor IV B, IV C 1 şi IV D.

TABEL 12.6. Clasificarea CDC 1994 a infecției HIV la copii

Categorii imunologice	N	A	B	C
1. Fãrã dovezi de supresie imunã	N 1	A 1	B 1	C 1
2. Supresie imunã moderatã	N 2	A 2	B 2	C 2
3. Supresie imunã severã	N 3	A 3	B 3	C 3

Copiii al cãror status de infecție HIV nu este confirmat, vor fi calsificați cu litera E (expunere perinatalã) plasatã înaintea codului corespunzãtor (de ex. EN 2).

Categoria N: fãrã semne şi simptome. Cuprinde copii asimptomatici care au doar una din manifestãrile enumerate la categoria A.

Categoria A: cu semne şi simptome uşoare. Cuprinde copii care au două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos şi nici una din manifestările de la categoria B sau C: limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, dermatită, parotidită, infecții respiratorii superioare recurente, sau persistente, sinuzită sau otită medie.

Categoria B cu simptomatologie moderată:

- anemie (8 g /dl) (care persistă peste 30 zile);
- neutropenie, mai puțin de 1000 celule /mm^3 (care persistă peste 30 zile);
- trombocitopenie, sub 100.000 / mm^3 (care persistă peste 30 zile);
- meningită;
- pneumonie;
- septicemie bacteriană;
- candidoză orofaringiană persistentă (peste 2 luni la copii peste 6 luni);
- cardiomiopatie;
- infecție cu citomegalovirus debutată înaintea vârstei de 1 lună;
- diaree recurentă cronică;
- hepatită;
- stomatită cu virus herpes simplex recurentă (mai mult de două episoade pe an);
- bronşită;
- pneumonie sau esofagită cu virus herpes simplex cu debut sub vârsta de 1 lună);
- herpes zoster (cel puțin două episoade sau extins pe mai multe dermatoame);
- leiomiosarcom;
- pneumonie limfoidă interstițială;
- nefropatie;
- nocardioză;
- febră persistentă peste 1 lună;
- toxoplasmoză cu debut înaintea vârstei de 1 lună;
- varicelă diseminată.

Categoria C cu simptomatologie severă (SIDA propriu-zisă):

- infecții bacteriene multiple sau recurente;
- candidoză esofagiană sau pulmonară;
- coccidioidomicoză diseminată;
- criptococoză extzrapulmonară;
- criptosporidiază sau izosporidiază cu diaree peste 1 lună;
- encefalită;
- infecție herpetică;
- histoplasmoză diseminată;
- sarcom Kaposi;
- limfom malign cerebral primitiv;
- limfom Burkitt sau alte forme;
- tuberculoză;

- infecții cu alte specii de mycobacterium;
- forme diseminate de infecție cu mycobacterium avium, intracellulare sau kansasii,
- pneumonia cu pneumocystis carinii;
- leucoencefalopatia multifocalã progresivã;
- septicemia cu salmonele netifoidice recurentã;
- toxoplasmozã cerebralã cu debut la vârstã de peste 1 lunã;
- sindrom caşectizant (wasting syndrome).

Pneumonia limfoidã interstițialã, deşi este inclusã în categoria B este raportatã în continuare în categoria C (SIDA).

TABEL 12.7 Categorii imunologice ale copiilor infectați HIV în funcție de gradul de supresie imunã

Categorii imunologice	Vârsta		
	Sub 12 luni	1 – 5 ani	6 – 12 ani
Fãrã supresie imunã	CD4 $\geq$ 1500/mm^3	CD4 $\geq$ 1000/mm^3	CD4 $\geq$ 500/mm^3
Supresie moderatã	CD4 750-1499/mm^3	CD4 500-799/mm^3	CD4 200 - 499/mm^3
Supresie severã	CD4 $\leq$ 750 /mm^3	CD4 $\leq$ 500 /mm^3	CD4 $\leq$ 200 /mm^3

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI HIV

Diagnosticul infecției HIV vizeazã toate stadiile bolii atât pentru suprveghere epidemiologicã cât şi pentru evaluare clinicã şi biologicã a bolnavilor. Datele de laborator sunt de categorii:

- confirmã infecția HIV ca atare;
- evidențierea anomaliilor secundare infecției HIV.

1. Seroconversia – anticorpii apar în medie în 6 –8 sãptãmâni. Un rezultat serologic negativ la 6 luni de la contactul presupus infectant, este considerat definitiv negativ;

2. Testele utilizate pentru evidențierea infecției HIV:

Testul ELISA (metoda imuno enzimaticã)de evidențiere a anticorpilor antiHIV este cel mai frecvent utilizatã; are valoare de screening. Ca antigene se folosesc proteine virale native sau obținute prin recombinare geneticã sau peptide sintetice. Se utilizeazã teste mixte atât pentru HIV 1, cât şi pentru HIV 2. Are multe rezultat fals pozitive, de aceea este necesarã confirmare prin tehnica Western Blot sau imuno Blot;

Tehnica Western Blot evidențiazã profilul anticorpilor antiHIV, respectiv prezența anticorpilor antiproteine virale: p17, p24, gp41, gp120. Testul se bazeazã pe punerea în contact a serului de testat (ce conține anticorpi) cu antigenele virale separate prin electroforezã. Acest test este util în deosebirea nou nãscutului neinfectat, purtãtor pasiv de anticorpi materni, de cel infectat. Copilul infectat are alt profil al anticorpilor decât cel matern;

Evidențierea antigenului viral p24 prin tehnica ELISA; arată prezența replicării virale. Antigenul p24 poate fi absent la 10 – 20 % dintre bolnavii asimptomatici; el permite un diagnostic precoce al infecției HIV, fiind prezent în fereastra serologică;

Cultivarea virusului din limfocitele periferice; este cel mai sensibil test, dar este costisitor;

Evidențierea genomului viral prin tehnica PCR, care este însă în prezent extrem de costisitoare;

3. Alte examene paraclinice necesare pentru evaluarea bolnavilor cu infecție HIV:

Hemoleucogramă, VSH;

Nivelul limfocitelor CD4 este important pentru aprecierea gradului de imunodepresie. Raportul CD4 / CD8 este în mod normal supraunitar (1,5 – 2 /1). În cazul bolnavilor cu infecție HIV, în fazele inițiale, are loc o creştere a limfocitelor CD8 (supresoare sau citotoxice) cu scăderea mai mult sau mai puțin marcată a limfocitelor CD4 (helper). Astfel raportul CD4 / CD8 scade, devenind subunitar. Limfocitele CD4 scad anual cu 50 de celule/mm^3. Afectarea cantitativă a limfocitelor se însoțeşte de diminuarea calitativă a funcțiilor lor evidențiate prin testele de proliferare limfocitară in vitro la diverşi stimuli antigenici şi evidențiată clinic prin anergie cutanată la intradermoreacția la tuberculină sau candidină.

β 2 microglobulinele serice cresc fiind indicator al afectării sistemului imun.

Antigenul p24 şi anticorpii anti p24 sunt utili în evaluarea bolnavului. Anticorpii anti p24 scad până la dispariție înaintea creşterii antigenemiei p24 caracteristică stadiilor avansate ale bolii;

Imunograma evidențiază creşterea policlonală a tuturor imunoglobulinelor (G, A, M);

Transaminaze;

- Serologie sifilis;
- Serologie pentru virusurile hepatitice B şi C;
- Serologie pentru toxoplasmă;
- IDR la PPD 2 unități, 10 unități;
- Radiografie pulmonară;
- Electroforeză;
- Examene bacteriologice, micologice, virusologice pentru evidențierea infecțiilor oportuniste.

DIAGNOSTICUL SIDA ÎN ROMÂNIA

Se face conform definiției SIDA dată de Ministerul Sănătății în 1990:

- peste vârsta de 13 ani se suspectează SIDA când sunt prezente cel puțin 2 semne majore şi cel puțin un semn minor în absența unor cauze cunoscute de imunodeficiență;
- sub vârsta de 13 ani - cel puțin două semne majore şi cel puțin 2 semne minore în absența unor cauze cunoscute de imunodeficiență;
- suspiciunea clinică de SIDA este confirmată prin două teste imunoenzimatice (ELISA) pozitive, urmate de Western Blot pozitiv.

A. Semne majore:

1. scădere ponderală peste 10% sau creştere în greutate încetinită la copii;
2. febră prelungită (intermitent sau continuă) cel puțin 1 lună;

3. infecții ale căilor respiratorii inferioare severe sau trenante;

4. diaree cronică cel puțin 1 lună.

B. Semne minore

1. Limfadenopatie generalizată;
2. Candidoză orofaringiană,
3. Dermatită generalizată;
4. Infecții multiple sau recidivante;
5. Herpes zoster generalizat;
6. Infecție cu herpes simplex cronică, progresivă, recidivantă;
7. Infecții care nu răspund la tratament adecvat;
8. Parotidita cronică;
9. Hepatosplenomegalia.

Cauze cunoscute de imunodeficiență:

1. corticoterapie generală (doze mari şi perioade prelungite) sau orice tratament imunosupresor sau citotoxic cu cel mult 3 luni înainte ;

2. oricare din bolile următoare dacă diagnosticul a fost stabilit la cel puțin 3 luni după diagnosticul bolii indicatoare: boală Hodgkin, limfom nehodgkinian (cu excepția limfomului cerebral primitiv), leucemie limfocitară, mielom multiplu, toate neoplasmele țesutului limforeticular sau histiocitar, limfadenopatie angioimunoblastică;

3. sindrom de imunodeficiență congenitală sau dobândită atipic pentru infecția HIV (hipogamaglobulinemii etc.).

TRATAMENT ANTIRETROVIRAL

Tratamentul în infecția HIV urmăreşte oprirea replicării virale şi menținerea statusului imun la un nivel cît mai ridicat posibil, adică se încearcă prevenirea progresiei bolii şi creşterea speranței de viață. De aceea tratamentul trebuie început cât mai devreme, imediat după diagnosticare, şi trebuie să fie cât mai intens (agresiv), respectiv cu cel puțin trei antiretrovirale.

Pentru aprecierea eficacității tratamentului este necesară monitorizarea bolnavilor. Cel mai sensibil indicator al evoluției bolii, şi deci şi al eficacității tratamentului, este determinarea încărcăturii virale prin PCR (aprecierea numărului de copii ARN viral/ml de ser).

Medicamentele antiretrovirale utilizate în tratamentul infecției HIV se împart în funcție de mecanismul de acțiune în două categorii: inhibitori ai reverstranscriptazei şi inhibitori de protează.

Inhibitorii reverstrancriptazei sunt substanțe care blochează transcripția ARN-ului viral în ADN proviral .Ei se impart la rândul lor în două categorii: analogi nucleozidici şi inhibitori nonnucleozidici.

Analogii nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei (INRT) după pătrunderea în celula infectată se activează prin fosforilare şi determină oprirea prematură a sintezei lanțului de ADN, blocând astfel replicarea virală. Pentru procesul de fosforilare zidovudina şi stavudina necesită celule activate, iar didanosina, zalcitabina şi lamivudina sunt active şi în celule aflate în stare de repaus.

Asocierea dublã sau triplã a INRT duce la creşterea eficacităţii terapiei, scade riscul de apariţie a rezistenţei.

Analogii nucleotidici se împart în douã grupe:

A. Zidovudina şi Stavudina

B. Didanosina, Zalcitabina şi Lamivudina.

Se recomandã asocierea unui medicament din grupa A cu unul din grupa B, fiind contraindicate asocierile între reprezentanţii din aceeiaşi grupã datoritã risului de acţiune antagonicã şi însumarea reacţiilor adnerse.

Utilizarea de INRT în monoterapie este urmatã de selecţionarea de tulpini virale rezistente prin mutaţii la nivelul genei reverstranscriptazei.

1. Zidovudina (azidotimidina, ZDV, AZT, Retrovir) este analog al timidinei. Ea este bine absorbitã oral şi pãtrunde în LCR (50-60% din doza zilnicã).

Reacţiile adverse sunt: anemie, neutropenie, cefalee, iritaţie gastrointestinalã, hepatomegalie cu steatozã, foarte rar insuficienţã hepaticã fulminantã, miozitã cu creşterea CPK, astenie, hipertrigliceridemie, cardiomiopatie. Oprirea administrãrii duce la ameliorarea reacţiilor adverse.

AZT-ul prelungeşte supravieţuirea, scade numãrul infecţiilor oportuniste, creşte nivelul celulelor CD4, scade nivelul antigenului p24 şi reduce substanţial transmiterea materno fetalã, amelioreazã encefalopatia HIV a copilului.

Eficacitatea este limitatã de apariţia rezistenţei la AZT prin mutaţii punctiforme specifice în structura reverstranscriptazei. Dupã 12 luni de monoterapie cu AZT, 31 % din tulpinile izolate de la pacienţi sunt rezistente.

Doza pentru copii este de :100 – 180 mg/m^2 la 6 ore oral, 1 – 2 mg/Kg la 4 ore i.v. intermitent, $20mg/m^2$/orã i.v.în perfuzie. La nou nãscuţi se administreazã : oral – 2mg/Kg la 6 ore sau i.v. – 1,5mg/Kg la 6 ore.

Doza pentru adulţi este de 200 mg la 8 ore sau 300 mg la 12 ore.

2. Didanosina (dideoxiinosina, ddI, Videx) este un nucleozid purinic inactivat de acidul gastric (se administreazã ca tablete sau soluţii tamponate). Alimentele scad absorbţia, de aceea se administreazã pe stomacul gol.

Reacţiile adverse sunt: neuropatie perifericã reversibilã, pancreatitã acutã cu creşterea amilazelor, greţuri, vãrsãturi, diaree, steatozã hepaticã, creştera transaminazelor, insuficienţã hepaticã, anemie, leucopenie, trombocitopenie, cefalee, febrã, rash, hiperuricemie, hipertrigliceridemie. Nu se administreazã la consumatorii de alcool, droguri, pericol de inducere a pancreatitei.

Rezistenţa apare prin mutaţii enzimatice mai lent ca la AZT.

Doza pentru copii este: 90 – 150 mg/m^2 la 12 ore. Doza creşte la cei cu tulburãri nervoase. La nou nãscuţi sub 90 de zile doza este de $50mg/m^2$ la 12 ore.

Doza pentru adulţi este: 200 mg la 12 ore (pentru bolnavii peste 60 Kg) şi 125 mg la 12 ore (sub 60 Kg).

3. Zalcitabina (d.d.C, Hivid, dideoxicitidina) este analog al citidinei. Este bine absorbitã oral, este excretatã renal (prudenţã în caz de insuficienţã renalã).

Reacţiile adverse: neuropatie perifericã reversibilã, ulceraţii orale, erupţii cutanate, anemie, leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie, hepatitã toxicã, mialgii.

ddI şi ddC sunt indicate la pacienţii rezistenţi la AZT sau care nu tolereazã AZT-ul. Ele se pot asocia AZT –ului.

Doza pentru copii este 0,005 – 0,01 mg/Kg corp la 8 ore.

Doza pentru adulţi este 0,750 mg la 8 ore.

4. Stavudina (D4T, Zerit) este analog al chinidinei. Este indicatã în caz de intoleranţã sau eşec la alţi agenti antiretrovirali.

Reacţiile adverse sunt: neuropatia perifericã, tulburãri digestive, creşterea transaminazelor, tulburãri de somn, erupţii cutanate.

Doza la copii este de 2 mg/Kg corp/zi în douã doze.

Doza la adulţi este de 40 mg x 2/zi (peste 60 Kg), 30 mg x 3/zi (sub 60 Kg).

Dozajul se modificã în funcţie de clearance-ul la creatininã.

5. Lamivudina (3TC, Epivir) este analog al citidinei.

Reacţiile adverse sunt: cefalee, iritaţie gastrointestinalã, tuse, rash cutanat, neuropatie perifericã, depresie, fotofobie. Ea induce foarte rapid rezistenţã prin mutaţii specifice la nivelul codonului 184 al reverstranscriptazei, dar aceastã mutaţie induce supresia rezistenţei la AZT ceea ce face ca asocierea celor douã substanţe sã fie foarte eficace.

Doza la copii este de 4 mg/Kg la 12 ore, la nou nãscuţi sub 30 de zile este de 2 mg/Kg corp la 12 ore.

Doza la adulţi este de 150 mg la 12 ore.

Acţioneazã şi asupra virusului hepatitei B.

Inhibitori nonnucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)

Aceştia inhibã specific reverstranscriptaza virusului HIV 1 prin legare necompetitivã pe situsul catalitic al enzimei. Ei nu necesitã fosforilare intracelularã. INNRT au o puternicã activitate antiretroviralã, dar utilizaţi în monoterapie determinã aparţia rezistenţei în 2 – 4 sãptãmâni.

1. Delavirdina (DLV, Rescriptor) şi Atevirdina sunt derivaţi de piperazinã.

Reacţiile adverse sunt: rash, cefalee, greţuri, diaree, creşterea transaminazelor, creşte nivelul seric al unor antiaritmice.

Doza nu este cunoscutã la copii şi nou-nãscuţi.

Doza la adulţi este de 400 mg la 8 ore (tb de 100 mg).

2. Nevirapina (NVP, Viramune) este o dipiridodiazepinonã. Este un inductor putenic al citocromului hepatic P 450, de aceea are multe interacţiuni medicamentoase. Poate fi administratã odatã cu alimentele. Reacţiile adverse sunt: rash, sindrom Stevens - Johnson (mult mai rar la copii), cefalee, greaţã, stomatitã ulceroasã.

Doza la copii este de 120 – 200 mg/m^2 la 12 ore. Se începe cu 120 mg/m^2/zi 14 zile, apoi doza totalã 200 mg o datã pe zi. La nou nãscuţi sub 3 luni doza este de 5 mg/Kg/zi 14 zile, apoi 120 mg/m^2 la 12 ore, apoi 200 mg/m^2 la 12 ore.

Doza la adulți este de 200 mg o dată pe zi 14 zile, apoi 200 mg la 12 ore.

Inhibitori de protează (PI)

Inhibitorii de protează determină producerea unor particule virale imature neviabile deoarece inhibă enzima care transformă lanțurile peptidice nefuncționale în proteine structurale necesare virionului. Nu necesită fosforilare intracelulară. Avantajul acestei noi clase de medicamente constă în capacitatea de a inhiba replicarea virală în celulele infectate şi transmiterea virusului la o altă celulă.

Rezistența la IP apare prin mutații la nivelul genei pol care codifică proteaza virală

1. Saquinavir *(*Invirase) are acțiune sinergică cu inhibitorii reverstranscriptazei şi este activ pe tulpinile rezistente la AZT. Este activ pe HIV 1 şi HIV 2, dar are biodisponibilitate redusă.

Reacții adverse: teste funcționale hepatice modificate, creşterea CPK, greață, diaree, rash mediu, sângerări spontane la hemofilici, hiperglicemie şi diabet.

Este indicat în combinație cu inhibitorii reverstranscriptazei (triplă asociere).

Doza la copii este necunoscută

Doza la adulți este de 600 mg la 8 ore (tb. de 200 mg).

Se administrează cu hrană grasă sau la 2 ore după masă.

Interferează cu Ketoconazolul şi nu se administrează cu Rifampicina, Rifabutin, Nevirapină (scade concentrația Saquinavir-ului cu 80%, respectiv 40%).

2. Indinavir (Crixivan) are eficacitate şi biodisponibilitate foarte bune.

Reacțiile adverse sunt hiperbilirubinemie indirectă, nefrolitiază, hemoragii spontane la hemofilici, anemie, neutropenie, hiperglicemie.

Doza la copii este de 350 mg/m^2 la 8 ore (necunoscută la nou născuți).

Doza la adulți este de 800 mg la 8 ore.

Se poate administra pe stomacul gol sau cu alimente uşoare.

Rezistența se instalează rapid la persoanele necooperante.

Nu se administrează cu Rifampicina.

3. Ritonavir (Norvir) are o biodisponibilitate foarte bună.

Ritonavir inhibă citocromul P 450 şi interferă cu medicamentele metabolizate pe această cale.

Reacții adverse: iritații gastrointestinale, parestezii, teste hepatice anormale, creşterea colesterolemiei, greață, cefalee, diaree, oboseală, tulburări de gust şi anorexie, trigliceridele şi creatininkinaza cresc.

Doza la copii este de 400 mg/m^2 la 12 ore. Se începe cu 250 mg/m^2 la 12 ore, apoi creşte în 5 zile la doza maximă dacă este tolerat.

Doza la adulțieste de 600 mg la 12 ore (tb. de 100 mg) se începe cu 300 mg/zi, se creşte cu 100 mg/zi până la 600 mg la 8 ore/zi.

Determină rezistență încrucişată cu Indinavirul.

4. Nelfinavir (Viracept)

Reacțiile adverse sunt: cefalee, greață, vărsături, rar astenie, dureri abdominale, rash, hiperglicemie, diabet.

Doza la copii este de25 – 30 mg/Kg la 8 ore, iar la nou născuți este de 10 mg/Kg la 8 ore.

Doza la adulți este de 750 mg la 8 ore (tb. de 250 mg).

Rifampicina şi Rifabutinul reduc concentrațiile plasmatice, iar Ketoconazolul le creşte.

SCHEME DE TERAPIE ANTIRETROVIRALĂ RECOMANDATE

Triterapie

- pentru adulți:

1 IP (Indinavir sau Ritonavir sau Nelfinavir) + 2 INRT (ZDV + d.d.I.; ZDV + 3TC; d.4T + d.d.I.; d.4T + 3TC; ZDV + d.d.C.) - de ales sau

2 INRT + 1 INNRT sau

2 INRT + saqinavir sau

3 INRT(ZDV+ ddI+3TC) sau

2 IP (saqinavir+ ritonavir) + 1INRT.

- pentru copii:

3 INRT(ZDV+ddI+3TC)sau

2INRT+1 INNRT(nevirapina) sau

1 IP+ 2 INRT (numai la copii peste 2 ani).

Biterapie

- pentru adulți

2INRT (ZDV+ ddI, ZDV+3TC, ZDV+ddC, d4T+ddI, d4T+3TC) se indicã în caz de intoleranțã sau necomplianțã la triterapie sau când încãrcãtura viralã este scãzutã (sub 5000 copii/ml) şi nivelul CD4 este normal.

2 IP (saqinqvir + ritonavir) – terapie de rezervã.

- pentru copii

2 INRT (aceleaşi scheme ca la adulți cu excepția ZDV + ddC)

Monoterapie

- pentru adulți – este contraindicatã cu excepția profilaxiei transmiterii materno-fetale.

- pentru copii – este contraindicatã cu excepția tratamentului nou-nãscutului din mamã HIV+ pânã la vârsta de 6 sãotãmâni, apoi se decide dacã se foloseşte altã schemã.

Tetraterapia se foloseşte ca tratament de rezervã

2 INRT+ 2 IP

2 INRT + 1 INRT+ 1 IP

Schimbarea terapiei antiretrovirale se bazează pe următoarele considerații:

1. Considerații clinice:

a) Deteriorarea progresivã a dezvoltãrii neurologice la copil.

b) Insuficiența dezvoltãrii copilului, definitã ca un declin persistent al ritmului creşterii în greutate în ciuda alimentației corespunzãtoare şi fãrã altã explicație.

c) Progresia bolii aşa cum apare prin trecerea la o altã categorie clinicã.

d) Intoleranțã sau apariția efectelor toxice.

2. Considerații **imunologice**:

a) Declinul persistent al CD4 .

b) O creştere rapidã a numãrului absolut al limfocitelor T CD4+ (cu mai mult de 30% în mai puțin de 6 luni).

3. Considerații **virusologice**:

a) Obținerea a mai puțin de un rãspuns virologic minimal dupã 8-12 sãptãmâni de terapie. Pentru terapia antiretroviralã cu 2 INRT şi 1 inhibitor de proteazã, acesta (rãspunsul virologic minimal) este definit ca fiind mai puțin de 10 ori scãdere la nivelurile ARN/HIV de bazã. Pentru o terapie mult mai puțin eficientã (de exemplu o combinație de 2 NRTI) acesta este definit ca fiind mai puțin de cinci ori, scãdere a ARN/HIV fațã de nivelul de bazã.

b) Nerealizarea nivelurilor indetectabile de ARN/HIV dupã 4-6 luni de terapie antiretroviralã.

PROFILAXIE

- Sterilizare corectã a instrumentarului medical: ace, seringi de unicã utilizare, aparatura stomatologicã.

- Serologie sistematicã HIV la toți donatorii de sânge – scade riscul de contaminare. Fiecare flacon de sânge recoltat este testat obligatoriu pentru infecții HIV şi NHC;

- Profilaxia contacților unui copil sero pozitiv;

- Virusul este distrus de sãpun şi apã caldã;

- Lenjeria se dezinfecteazã în maşina de spãlat rufe cu detergent obişnuit, chiar dacã este contaminatã cu produse biologice;

- Folosirea mãnuşilor în orice manevre ce duc la sângerãri: recoltãri de sânge, chirurgie.

Copii gãsiți serologic pozitivi, dar care nu au stare severã şi infecții secundare supraadãugate, nu trebuie sã stea în spitalul de boli infecțioase. Ei trebuie internați doar când ajung la imunodepresie şi neutropenie severã.

- Spãlarea obligatorie pe mâini cu apã şi sãpun înainte şi dupã examinarea unui copil bolnav;

- Echipament special pentru cei care vin în contact cu sângele contaminat – mascã + mãnuşi + ochelari;

- Evitarea producerii de plãgi prin înțepare, tãiere;

- Este interzis sã se mãnânce, bea, fumeze, în aceste secții;

- Instrumentarul sterilizat prin: autoclavare 15 min. la 121^0C, cãldurã uscatã 2 ore la 170^0C, fierbere 20 minute, dezinfecție chimicã 30 minute.

Virusul este uşor inactivat de: alcool 70^0, apã oxigenatã 6% - 30 minute, cloraminã 2% (20 g/l), formaldehida 4%, formol 0,5%, glutaraldehida 2%, fenol 2%, hipoclorit de Ca (7g/l) (o,1 – 0,5%; 1/10) sau de Na 0,5% sau 1%.

Deşeurile sanitare se colecteazã în saci dubli de plastic şi se incinereazã.

Testarea personalului medical este obligatorie la 1 an sau la 3 – 4 luni.

Virusul HIV se poate transmite şi prin salivã: copilul seropozitiv alimentat la sân, iar mama este seronegativã cu ragade. Copilul o poate infecta datoritã existenței unei soluții de continuitate.

Conselling (sfãtuirea pacienților)

- istoria naturalã a infecției HIV;

- profilaxia transmiterii infecției;

- încadrare în mediul familial şi social;

- supraveghere medicalã;

- profil, depistare, tratament precoce a infecțiilor oportuniste şi cancere;

- sprijin psihologic şi social;

- folosirea corectã a prezervativelor;

- educația sexualã – comportament sexual;

- medic ales, colaborare interdisciplinarã;

- consultații ambulatorii: 1 – 3 luni (C) sau 4 – 6 – 12 luni (A);

- probe de laborator – hemograma completã, TGP, VSH, Rx pulmonare, l. T4 şi T 8, β_2 microglobuline serice. T4 < 400/mm^3, β 2 microglobuline serice peste 3 mg/l, > atg. P24 şi P25, scãdere anti P24 şi anti P25.

12.3. INFECȚII CU GERMENI OPORTUNIŞTI ÎN INFECȚIA CU VIH (HIV) ŞI SIDA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

În epoca actuală terapia antiretrovirală în infecția VIH (HIV), administrată cronic, scade numărul şi severitatea bolilor amenințătoare pentru viață şi prelungeşte supraviețuirea, dar bolnavii continuă să dezvolte atât tumori, cât şi infecții severe şi mor prematur.

Autopsia sugerează că 90% dintre bolile amenințătoare pentru viață şi moartea în SIDA se datorează infecțiilor oportuniste. De aceea un focus major în tratamentul bolnavilor cu infecție VIH (HIV), trebuie plasat pe procesele infecțioase.

Multiple date indică că eforturile agresive pentru prevenirea infecțiilor oportuniste şi eforturile susținute pentru diagnosticul rapid al complicațiilor, cu intervenția unei terapii precoce, poate ameliora prognosticul pentru bolnavii cu SIDA.

Infecția HIV simptomatică la copil este caracterizată prin:

- oprire în dezvoltare;

- diaree persistentă şi recurentă;

- febră cu durata peste o lună;

- hepatosplenomegalie;

- limfadenopatie generalizată şi persistentă;

- anomalii în dezvoltarea neuropsihică - encefalopatie progresivă;

- pneumonie interstițială limfoidă (PLI);

- infecții secundare bacteriene recurente;

- candidoza orală;

- infecții cutanate;

- parotidită cronică herpertrofică;

- cancere secundare rare.

Markeri de prognostic ai progresiunii bolii sunt: candidoza orală, leucoplakia păroasă a limbii (VEB) şi herpesul zoster.

După Abelson şi Garth Smith, grupurile de risc pentru SIDA în lumea euro-americană cuprind:

I. -Copii:

1. Nou născuţi şi sugari cu părinţi cu SIDA, sau grupurile cu risc crescut;
2. Copii care primesc sânge sau produse din sânge.

II. Adolescenţi (asemănător adulţilor):

1. Băieţi homoxesuali, bisexuali sau heterosexuali;
2. Politransfuzaţi;
3. Toxicomani - IV;
4. Contacte sexuale cu persoane infectate HIV;
5. Persoane din arii cu infecţie HIV - 1 şi SIDA endemică (Haiti, Africa Centrală).

Astfel spectrul infecţiilor oportuniste incidente în SIDA la copil, cuprinde şi posibilităţile de suprainfecţie ale adulţilor.

Rolul infecţiilor oportuniste drept indicatori de boală reiese din **clasificările actuale ale infecţiei HIV (Tabel 12.8, 12.9, 12.10, 12.11):**

TABEL 12.8 Categorii clinice de infecţie VIH (HIV) la adulţi (C.D.C-Atlanta, SUA, 1993)			
Categorii după celulele cd4±µl	**A** Asimptomatici/infecţie acută/adenopatie generalizată persistentă	**B** Simptomatic dar nu A sau C	**C** Manifestările clinice de SIDA
(1) > sau = 500	A1	B1	C1
(2) 200-499	A2	B2	C2
(3)< 200 (= indicator celular de SIDA)	A3	B3	C3

SIDA include pe toți HIV + cu CD4 <200/mmc (sau 14%) sau cu: TBC Pneumonie recurentă, Cancer cervical (uterin) invaziv	Nu trebuie să prezinte semne de categoriile B şi C; infecție acută sau pseudogripală; Echivalează cu grupele I, II, III din clasificarea CDC pentru adulți	Manifestări datorate imunodepresiei: Candidoze; Cancer cervical; Febră peste o lună; Leucoplakie păroasă a limbii; Herpes-zoster recidivant; PTI; Neuropatii periferice; Inflamații sau abcese pelviene; Listerioza	Corespunde grupei IV, subgrupele C, D, E din clasificarea anterioară CDC pentru adulți PCP; Toxoplasmoza; Mycobacterioze; Limfom cerebral; Sarcom Kaposi; Cryptoporidiaza; Cryptococoza; CMV; Herpes Salmoneloze; Slăbire severă; Limfoame nonhodgkiniene; etc

TABEL 129. Clasificarea infecției VIH (HIV) pediatrice (CDC-Atlanta, SUA 1994)

		Categorii clinice		
Categoria imunologică	**N** = fără semne sau simptome	**A** = semne sau simptome uşoare	**B** = semne sau simptome moderate	**C** = semne sau simptome severe
1. Fără dovezi de supresie imunologică	N1	A1	B1	C1
2. Supresie imuno-logică moderată	N2	A2	B2	C2
3. Supresie imuno logică severă	N3	A3	B3	C3

TABEL 12.10 Categorii imunologice bazate pe numărul limfocitelor CD_4 şi procentul lor din totalul limfocitelor (CDC Atlanta, SUA, 1994)

Categorii imunologice			**Vârsta copilului**			
	Sub 12 ani		**1-5 ani**		**6-12 ani**	
	CD4/µl	%	**CD**4/µl	%	**CD**4/µl	%
1. Fără supresie imunologică	> 1500 sau =	> 25 sau =	> 1000 sau =	> 25 sau =	> 500 sau =	> 25 sau =
2. Supresie moderată	750-1499	15-24	500-749	15-24	200-499	15-24
3.Supresie imunologică severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabel 12.11
Categoriile clinice ale infecției cu VIH (HIV) la copilul sub 13 ani (CDC Atlanta, SUA 1994)

Categoria N: fără semne şi simptome
Copii fără semne şi simptome sau care au doar una din manifestările enumerate în categoria A:
Categoria A: cu simptomatologie uşoară
Copii cu două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos şi fără nici una din manifestările din categoria B şi C:
- Limfadenopatie;
- Hepatomegalie;
- Splenomegalie;
- Dermatită;
- Parotidită;
- Infecție respiratorie superioară recurentă sau persistentă, sinuzită sau otită medie

Categoria B: cu simptomatologie moderată
Copiii care au manifestări compatibile cu infecția HIV dar care nu aparțin categoriilor A sau C. Numărul acestora nu este limitat şi includ între altele următoarele:
- anemie (8 g/dl), neutropenie (< 1000/mm^3) sau Trombocitopenie (< 100000/mm^3) care persistă peste 30 de zile
- Meningită, pneumonie sau septicemie bacteriană (unic episod)
- Candidoză orofaringiană persistentă (< 2 luni) la copiii peste 6 luni
- Cardiomiopatie
- Infecție cu virus citomegalic cu debut înaintea vârstei de 1 lună
- Diaree recurentă sau cronica
- Hepatită
- Stomatită cu virus herpes simplex (VHS) recurentă (< 2 episoade/an)
- Bronşită, pneumonie sau esofagită cu VHS cu debut sub vârsta de 1 lună
Herpes zoster cel puțin două episoade distincte sau afectând mai mult de un dermatom; Leiomiosarcom
- Pneumonie limfoidă interstițială sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL);
- Nefropatie; Nocardioză
- Febră persistentă peste 1 lună Toxoplasmoză cu debut înaintea vârstei de 1 lună
- Varicelă diseminată
Categoria C: Cu simptomatologie severă (SIDA propriu-zisă)
Copiii care au oricare din manifestările enumerate în definiția SIDA din 1987 (PLI deşi este trecută în categoria B se raportează la categoria C - SIDA propriu-zisă):
- Infecții bacteriene multiple sau recurente
- Candidoză esofagiană sau pulmonară
- Coccidioidomicoză diseminată
- Criptosporidiază sau isosporidiază cu diaree peste 1 lună
- Infecție citomegalică
- Encefalopatie
- Infecție herpetică
- Histoplasmoză diseminată
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt sau alte forme
- Tuberculoză
- Infecții cu alte specii de Mycobacterium avium intracellulare sau kansasii
- Pneumonie cu Pneumocystis carinii (PCP)
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- Septicemie salmonelozică (nontifoidică) recurentă
- Toxoplasmoză cerebrală cu debut la vârsta de 1 lună
- Sindromul caşectizant (Wasting syndrome)

Definiția cazurilor pentru SIDA:

(CDC, 1987)

I. indicatori de boală, diagnostic definitiv în absența altor cauze de imunodeficiență şi teste de laborator pentru HIV

- Candidoza esofagului, traheei, bronhiilor sau pulmonilor ;
- cryptococoza extrapulmonară;
- cryptosporidioza cu diaree peste o lună;
- boala cu CMV, exclusivă a ficatului, splinei, ganglionilor limfatici, la bolnavi peste o lună vârstă;
- infecțiaVHS cauzând ulcer mucocutanat, cu durata peste 1 lună, sau bronşită, pneumonie sau esofagită la bolnavi peste 1 lună vârstă;
- sarcom Kaposi la bolnavi sub 60 ani vârstă;
- limfom cerebral (primar) la bolnavi sub 60 ani vârstă;
- pneumonie limfoidă interstițială şi/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL) la bolnavi sub 13 ani vârstă;
- complex Mycobacterium avium sau M. kansasii, diseminate;
- pneumonie cu Pneumocystis carinii;
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);
- toxoplasmoza cerebrală la bolnavi peste 1 lună vârsta.

II. Indicatori de boli diagnosticate definitiv în afara altor cauze de imunodeficiență şi evidență de laborator de HIV prezent:

- toți indicatorii de boli ai secției I;
- infecții bacteriene recurente sau multiple la bolnavi sub 13 ani vârstă, cauzate de: H. i, Str. pn, alte bacterii piogene;
- coccidioidomicoza diseminată;
- encefalopatie HIV;
- histoplasmoza diseminată;
- isosporiaza cu diaree peste 1 lună;
- sarcom Kaposi la orice vârstă;
- limfom primar al creierului la orice vârstă;
- limfoame cu celule B Non-Hodgkin;
- boală micobacteriană diseminată, exclusiv M. tuberculosis;
- M. tuberculosis, extrapulmonară;
- septicemie recurentă cu salmonella;

- HIV wasting syndrome (sindromul caşectizant).

III. Indicatori de boli diagnosticate prezumtiv cu evidență de laborator pentru infecția HIV

- candidoza esofagiană;

- retinita CMV cu pierderea vederii;

- sarcom Kaposi;

- pneumonie limfoidă interstițială şi/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL) la bolnavi sub 13 ani vârstă;

- boală micobacteriană diseminată;

- pneumonie cu Pneumocystis carinii;

- toxoplasmoza cerebrală la bolnavi peste 1 lună vârstă.

IV. Indicatori de boli diagnosticate definitiv în absenţa altor cauze de imunodeficiență şi teste cu rezultate negative pentru HIV

- pneumonie cu Pneumocystis carinii;

- indicatori de boli în secția I şi număr de limfocite sub 400/mmc T4 = T - helper/inducer CD4.

Există **2 excepții importante** la copii sub 13 ani vârstă față de adulți:

1. Infecții bacteriene recurente;

2. Complex pneumonie limfoidă interstițială şi/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL).

Deasemenea, diagnosticul de toxoplasmoză, infecție cu VHS, boală cu CMV se va pune după vârsta de 1 lună.

În SUA din 1000 copii, cu SIDA (1988): 72% proveneau din mame toxicomane sau contact de toxicomani cu HIV, 14% erau copii cu transfuzie de sânge, iar 6% erau hemofilici. Diagnosticul de SIDA s-a pus la copii sub vârsta de 2 ani în 64% cazuri, 24% au fost diagnosticați la mai puțin 6 luni vârstă şi 11% au fost diagnosticați la mai mult de 5 ani vârstă. Vârsta mediană la hemofilici a fost 8,7-9.1 ani.

Mortalitatea raportată la copii a fost 59% din care 7% sugari, comparativ cu 51% dintre copiii diagnosticați la vârsta peste 1 an.

Supraviețuirea mediană la cei diagnosticați la vârsta de sugari, a fost de 4 luni, iar la cei diagnosticați la vârsta peste 1 an a fost 11,2 luni. Supraviețuirea este legată de vârsta la cares-a pus diagnosticul şi de tipul infecției oportuniste la prima prezentare. În mod cert copiii cu pneumonie cu Pneumocystis carinii au supraviețuit mai puțin, decât cei cu diagnosticul de pneumonie limfoidă interstițială care au supraviețuire mai lungă.

Clasificarea sistemelor pentru infecția HIV la copii sub 13 ani vârstă (CDC)

Clasa P.0 - infecție nedeterminată

Clasa P1 - infecție asimptomatică

Subclasa A - funcție imună normală

B - funcție imună anormală

C - funcție netestată

Clasa P2 - Infecție simptomatică

Subclasa A - modificări nespecifice

B - boală progresivă neurologică inclusiv encefalopatie HIV

C - pneumonie limfoidă interstițială

D - boli infecțioase secundare

Categoria D. 1 - boli infecțioase secundare specificate CDC

D. 2 - infecții bacteriene recurente severe

D. 3 - alte boli infecțioase secundare specificate

Subclasa E. - Cancere secundare

Categoria E. 1 - Cancere secundare specificate CDC

E. 2 - alte cancere posibil secundare infecției HIV

Subclasa F - Alte boli posibile datorate infectiei HIV.

Spectrul şi progresiunea infecției HIV sunt marcate încă **din stadiul infecției virale inițiale**, de apariția infecțiilor asociate cu germeni oportunişti: **esofagita cu candida**.

Cele mai multe consecințe clinice apar prin deficitul răspunsurilor mediate de celulele T, celulele T_4 în depleție fiind pivotul tuturor răspunsurilor imune, motiv pentru care organismul este foarte susceptibil la infecțiile oportuniste şi neoplasme neobişnuite, care şi ele generează alterarea funcției imune.

Depleția limfocitelor T_4 sub 200/mmc, cu alterarea raportului T_4/T_8 caracterizează SIDA cu infecții oportuniste.

Incapacitatea funcțională a limfocitelor CD_4+ se traduce prin răspunsul citotoxic necorespunzător pentru CMV şi virusul gripal.

Semnificație clinică are deficitul humoral clar, inabilitatea de a produce un răspuns IgM adecvat la antigene proteice şi polizaharidice.

Hipergammaglobulinemia IgM caracteristică în SIDA pediatrică se produce prin activarea policlonală a celulelor B, dar cu deficiența celulelor T - helper CD_4+ în inițierea răspunsului specific de producere a anticorpilor.

Cele mai grave consecințe apar la sugari şi copii infectați HIV, care nu au fost expuşi la o varietate de bacterii patogene, anterior infectiei HIV şi trebuie să se bazeze pe un răspuns inițial IgM pentru protecția imună.

Hiperactivarea policlonală a celulelor B în răspunsul imun în SIDA este legată de **activatori** ca: VEB şi CMV, care coinfectează aceşti bolnavi.

Infecția cu VEB este responsabilă de frecvența sporită a limfoamelor cu celule B.

Celulele natural killer (NK), cu CD_{16} pe suprafață au capacitate citotoxică diminuată, de unde decurge deficiența controlului infecțiilor virale şi tumorale.

Activarea **infecției HIV latente** se produce prin infecție virală concurentă: CMV, VEB, virus hepatitic B şi VHS.

Definiția OMS a cazului de SIDA include următoarele **infecții oportuniste:**

- herpes zoster recurent;
- candidoza orofaringiană;
- herpes simplex diseminat, progresiv;
- meningita criptococozică.

Candidoza orală este un marker de imunosupresie şi atestă dezvoltarea SIDA, ca şi leucoplakia păroasă a limbii cu VEB precum şi episoadele de herpes zoster.

Viteza crescută a progresiunii bolii este marcată de raportul CD_4/CD_8 sub 0,6.

Nivelul serum Beta microglobulinelor este crescut în boala avansată, constituie un marker al evoluției infecție HIV spre SIDA, iar în inducția sintezei lor joacă un rol important infecția CMV.

Semnalul de alarmă a fost dat în **1981**, odată cu descoperirea **epidemică** a unor **infecții grave cu germeni oportunişti**, concomitent cu creşterea frecvenței sarcoamelor Kaposi, la bolnavi cu deficit imunitar sever.

Activitatea replicării virale la nivelul limfocitelor T_4 prin intermediul unor cofactori ca: infecțiile virale, bacteriene, fungice, celule alogenice sau proteine străine, accelerează evoluția infecției HIV la boala clinic manifestată.

Prin coinfecția cu VEB, linfocitul B natural rezistent, devine sensibil la infecția HIV şi se constituie un nou rezervor de virus, capabil de favorizarea diseminării.

Infecția HIV reactivează în manieră reciprocă VEB, ca agent etiologic al limfomului Burkitt.

Limfoamele maligne în SIDA apar în absența mecanismelor normale de supraveghere imună pe calea limfocitelor T_4.

Manifestările bolii sunt legate de nivelul critic sub 200 celule/mmc, prin distrucția şi depleția limfocitelor T4, consecința ciclului litic viral, caracteristic în SIDA.

În fața **supresiei imune predominant celulare,** cu disfuncție a limfocitelor T_4, exprimată biologic prin **hipergammaglobulinemie policlonală**, organismul devine susceptibil la infecții cu germeni oportunişti, determinate de agenți care se dezvoltă intracelular.

În **SIDA pediatrică** anomaliile clinice cele mai frecvente sunt:

- întârzierea creşterii;
- afectarea pulmonară cronică complex (PLI/HPL);
- pneumonii recidivante;
- limfadenopatie persistentă;
- hepatosplenomegalie;
- candidoza bucală persistentă;
- diareea cronică sau recidivantă;
- encefalopatia progresivă cu microcefalie dobândită;
- infecții bacteriene şi virale recidivante;
- infecții oportuniste;
- purpura trombocitopenică;
- hepatita;
- cardiomiopatia;
- nefropatia;
- hiperplazia limfoidă cronică parotidiană (parotidoza);
- embriopatia HIV;
- sarcomul Kaposi;
- limfoamele maligne non-Hodgkin cu celule B.

Aceste manifestări clinice apar în clasa P-2, la debutul propriu-zis al bolii, consecință a depleției limfocitare, imunodepresiei progresive şi a infectiei țesuturilor cu HIV.

Sindromul retroviral acut include în manifestările sale clinice, candidoza orală şi esofagiană.

În perioada de **boală constituită** (ARC = complexe asociate cu SIDA), în cadrul manifestărilor clinice cuprinse în clasa P2, subclasa A, apar **infecții oportuniste minore** frecvente:

- candidoze bucofaringiene;
- zona zoster;
- leucoplakia păroasă a limbii cu VEB.

Manifestările neurologice din clasa P-2, subclasa B, includ în prima categorie clinică meningitele cu lichid clar severe, sau meningoencefalitele: criptococoza neuromeningee, toxoplasmoza, limfomul ce celule B şi infecția cu CMV.

Infecțiile oportuniste ale SNC şi convulsiile apar rar la copil, spre deosebire de adult.

Manifestările respiratorii din clasa P-2, subclasa C sunt marcate de apariția pe primul loc, cu o frecvență maximă, la 2/3 dintre copiii infectați cu HIV a complexului (pneumonie limfoidă

interstițială/hiperplazie pulmonară limfoidă PLI/HPL, spre deosebire de adult, pneumonia cu Pneumocytis carinii (PCP) situându-se, ca frecvență, pe al doilea loc.

Următoarele manifestări respiratorii au o frecvență mai redusă:

a) pneumonii bacteriene electiv produse de germeni încapsulați: Str. pneumoniae, H. influenzae;

b) pneumonii virale, unele grave, potențial fatale cu: VSR, virus rujeolic, VVZ;

c) infecții oportuniste: candida albicans, mycobacterium tuberculosis, histoplasma, aspergillus.

Ipotetic, în afara infecției HIV, se presupune că hiperplazia nodulară a țesutului limfoid pulmonar, cu evoluție cronică tradusă în aspectul complexului PLI/HPL, s-ar datora prezenței VEB ca genom în celulele B.

Pe acest fond apar **suprainfecțiile pulmonare** frecvente, tardive.

Infecțiile secundare din clasa P-2, subclasa D, sunt complicațiile infecțioase ale SIDA propriu-zise, din stadiile tardive ale infecției HIV, consecința depresiei imunitare celulare şi umorale.

O primă categorie sunt infectiile acute, supraacute şi recidivante cu agenți patogeni cu patogenitate înaltă, traduse clinic frecvent prin **septicemie**.

Organismele incriminate sunt: Str. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, Salmonella Enteritidis.

În 5-10% din cazuri apar **bacteriemii** cu salmonelle non-tifoidice, chiar în absența diareei.

Germenii fiind localizați **intracelular**, nu se produce eradicarea bolii, deoarece bolnavii nu se sterilizează, datorită deficienței a 2 mecanisme: celulele Killer şi toxicitatea indusă prin anticorpi.

După administrarea de **antibiotice** apar frecvent infecții cu: E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, stafilococ auriu.

Infecțiile bacteriene sunt frecvent **sistemice**, cu debut lent progresiv multiple recurențe şi evoluție trenantă, neobişnuită.

Suprainfecțiile **intraspitaliceşti** evoluează cu aspect de infecție sistemică, însoțită de şoc toxiinfecțios sau endotoxinic, cu insuficiență organică multiplă sau sub aparența unei stări febrile prelungite inexplicabile.

Candidoza bucoesofagiană, cu acalazie, urmată de slim disease (sindrom caşectizant) candidoza anorectală sau afectând întreg tractul gastrointiestinal, care se traduce clinic prin diaree cronică, evoluează rar ca infecție sistemică în SIDA la copii.

Gastroenteritele subacute sau cronice sunt urmare a infecțiilor cu candida, m. avium intracellulare, cryptosporidium (sindrom holeriform sau diaree cronică) şi CMV.

Cancerele secundare din clasa P-2, subclasa E, apar în faza compromiterii mecanismului natural de supraveghere imună, în care acţionează stimuli anormali de proliferare malignă.

În această fază acţionează VEB activat de HIV, care stimulează limfocitele B, ca şi proliferarea tumorilor sarcomatoase Kaposi prin stimularea neoangiogenezei.

Limfoamele maligne tip Hodgkin sau non-Hodgkin, au aspect de limfom Burkitt, limfoame cerebrale cu celule B, şi carcinoame: bronşice, pancreatice şi digestive.

Sarcomul Kaposi complică evoluţia SIDA în proporţie de 25-40%.

Alte tipuri lezionale secundare infecţiei HIV din clasa P-2, subclasa F includ complicaţiile **hematologice**, cu depresia medulară a celor 3 linii, din care granulocitopenia, rezultat al insuficienţei medulare şi distrucţiei periferice prin anticorpi antiPMN este responsabilă de severitatea infecţiilor bacteriene.

Complicaţiile **renale** cu glomerulopatie afectează 8-28% din copiii infectaţi HIV, în timp ce adulţii toxicomani sunt afectaţi în proporţie de 50% dintre cazuri, fiind marcaţi de proteinurie, prin sindrom nefrotic şi scleroză glomerulară segmentară.

Complicaţiile **cardiace** sub forma cordului pulmonar cronic, apar atât în PCP, cât şi în complexul PLI/HPL.

Complicaţiile **oculare** apar în urma infecţiei cu CMV, VHS toxoplasma gondii, cryptococcus, candida şi micobacterii diverse.

Infecţiile asociate cu SIDA rezultă frecvent din **reactivări endogene** ale unor agenţi patogeni achiziţionaţi anterior, iar zona geografică de rezidenţă şi prevalenţa înaltă a infecţiilor asimptomatice asociate cu anumiţi patogeni, influenţează frecvent infecţiile oportuniste raportate.

TABEL 12.12 Fecvenţa infecţiilor oportuniste şi a cancerelor secundare în SIDA (I)	
- Pneumonia cu P. carinii (PCP)	62% (31-72%)
- Sarcom Kaposi	17%
- Candidoză esofagiană şi bronşică	15%
- Criptococoză extrapulmonară	7%
- Complex diseminat cu Mycobacterium avium	5%
- Infecţia CMV	5%
- HIV Wasting syndrome (sindromul caşectizant)	4%
- infecţia cu VHS	4%
- toxoplasmoza cerebrală	5%
- criptosporidoză cronică	3%
- encefalopatie HIV	2%
- limfom non-Hodgkin	2%
- tuberculoză extrapulmonară	1%
- alte boli micobacteriene diseminate	1%
- infecţii oportuniste sau cancere raportate sub procentul 1%:	
- histoplasmoză diseminată	
- retinită CMV	
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	
- limfom primar cerebral	

- septicemie recurentă cu salmonella	
- isosporiază cronică	
- coccidioidomicoză diseminată	

În Africa s-a descris o boală comsumptivă numită **"Slim disease"** (sindrom de slăbire), cu astenie marcată, febră, transpirații, diaree persistentă şi scădere severă în greutate, decesul producându-se prin malnutriție severă şi infecții secundare terminale, mai ales enteropatie cu agenți enterici asociați **cu microsporidia**.

Bolnavii cu semne constituționale progresive trebuie examinați cu deosebită grijă pentru agenții patogeni oportunişti. **Anamneza** atentă este dirijată pentru depistarea simptomelor respiratorii, neurologice, gastrointestinale şi dermatologice, fiind completată cu un **examen clinic detaliat**, pe aparate.

Cavitatea bucală este sediul unor variate forme clinice de candidoză:

- **candidoza orală** se observă frecvent în infecția HIV cuprinzând palatul moale şi dur mucoasa bucală, faringele şi hipofaringele. Infecțiile candidozice ale mucoaselor rezultă din imunitatea celulară deficitară, contrar infecțiilor sistemice, care sunt rezultatul defectelor funcției fagocitare şi a numărului redus de celule. Incidența candidozei creşte cu imunodeficiența celulară progresivă, în particular când numărul limfocitelor CD_4+ scade sub 200-300/ mmc. Candidoza orală prezice progresiunea bolii şi dezvoltarea altor infecții asociate cu SIDA;

- Candidoza **pseudomembranoasă** este cea mai comună formă clinică exteriorizată prin plăci caracteristice ("cottage cheese") pe palatul moale, tonsile sau mucoasa bucală;

- Forma **atrofică** a candidozei bucale, în general subdiagnosticată, fiind nefamiliară clinicienilor, caracterizată prin apariția de plăci eritematoase plate, fără exudat alb caracteristic;

- Forma **hipertrofică** a bolii, asemănătoare leucoplakiei păroase linguale ("hairy leukoplakia"), cu plăci albe pe părțile laterale ale limbii, palatului şi pe mucoasa bucală.

- **Cheilita angulară**, care produce fisuri dureroase, cu dificultatea deschiderii gurii;

- **Leucoplakia linguală** (Hairy leukoplakia) (HL) descrisă prima oară în 1984 de Greenspan şi colaboratorii, este o leziune proeminentă, albă, a mucoasei orale, unică, asociată infecție HIV. Mecanismul incomplet elucitat pare a fi legat de replicarea virusului Epstein-Barr în epiteliul celulelor keratinizate, la suprafața limbii şi a mucoasei bucale. Din biopsii s-au izolat şi alte herpes virusuri;

- **Gingivita severă şi periodontita**, ades cu debut insidios, dar care poate fi abrupt, cu durere severă, halenă, sângerări gingivale şi pierderea dinților. La examenul fizic al gingiei apare o linie marginală, roşu-aprins, cu necroza şi ulcerația papilei interdentale, eroziune gingivală şi dinți care se pierd. Etiologia este neclară, din biopsii gingivale s-au izolat culturi mixte cu floră aerobă şi anaerobă;

- **Gingivita severă ulcerativă** poate fi cauzată de bacili gramnegativi, în particular de Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae.

Sindroamele gastrointestinale apar în cadrul sindroamelor tardive, cu o frecvență sporită, pe măsură ce progresează infecția HIV. Virtual fiecare compartiment al tractului gastrointestinal reprezintă un loc potențial de implicare patologică, cu deficiențe funcționale de alimentație şi nutriție.

Bolile esofagiene

Esofagita secundară are drept etiologie: candida, CMV şi VHS, agenții oportunişti cei mai obişnuiți ai tractului gastrointestinal superior. Candidoza esofagiană este diagnosticul index la 3% din cazurile de SIDA. Esofagita candidozica se asociază cu aspectul clasic de ulcerații difuze şi plăci, pe când CMV determină apariția unor ulcerații numeroase mari dar şi ulcerații unice. Infecția cu VHS produce ulcere multiple şi profunde. Biopsia identifică corpii de incluzie virali, sau forme invazive micotice, ca şi material de cultură pentru fungi şi virusuri. Bolile esofagiene mai cuprind: sarcomul Kaposi esofagian, limfomul, carcinomul şi esofagita cu reflux.

Gastrita CMV - se caracterizează prin răspuns inflamator intens, ulcerație, edem, şi proeminența mucoasei, implicând întreaga mucoasă stomacală.

Sarcomul Kaposi gastric este o cmplicație comună a sarcomului cutanat, obişnuit asimptomatic (25%), apare ca o leziune ulcerată, cu mase submucoase, subiacente, violet-albastre. Diagnosticul include observația endoscopică, biopsia şi culturile.

Limfoamele gastrice sunt multifocale şi se diferențiază prin biopsie endoscopică, colorații histologice şi imunohistochimice.

Colecistita acalculoasă se asociază cu cryptosporidium şi infecție CMV localizată în mucoasa veziculei biliare. Ultrasonografia şi tomografia computerizată evidențiază leziuni de colecist, pereții veziculei biliare îngroşați şi obliterarea lumenului vezicular.

Stenoza papilară se asociază în 50% cazuri cu cryptosporidium sau CMV, ca şi hepatita colestatică prin dilatații biliare, caz în care culturile din sânge sunt pozitive pentru CMV.

Hepatitele sunt extrem de comune în cadrul infecției HIV, recunoscând drept etiologie: virusul hepatitic B, C, D, G, eventual pe fond de boală hepatică alcoolică, anterioară apariției SIDA la bolnavi.

Manifestări hepatice produc infecția cu M. avium complex, sarcomul Kaposi, limfomul, tuberculoza şi infecția CMV. Uneori este necesară biopsia hepatică percutantă, cu colorații standard histologice şi microbiene, ca şi culturile pentru virusuri, fungi şi micobacterii.

Cauze rare de boli hepatice infiltrative includ pneumocistoza hepatică, leishmanioza, şi alte infecții fungice.

Enterocolitele la bolnavi cu infecție HIV au incidență înaltă, iar unele infecții sunt specifice şi frecvente: Salmonella, cryptosporidium, Isospora, CMV, Microsporidia, cu mențiunea că unele

infecții produc panenterită. În particular, la cei care au primit anterior antibiotice, este mai frecventă colita asociată cu Clostridium difficile.

TABEL 12.13 Cauze de enterocolite în infecția HIV

Bacterii - Campylobacter jejuni şi alte specii:
- Salmonella;
- Shigella flexneri;
- Mycobacterium avium - complex;
- Clostridium difficile (toxina);

Paraziți: - Cryptosporidium;
- Entamoeba histolytica;
- Giardia lamblia;
- Isospora;

Virale: - Citomegalovirus.

Cauze de proctocolită:

Bacterii: - Chlamydia trachomatis;
- Neisseria gonorrhoeae;
- Treponema pallidum.

Virusuri: - Herpes simplex.

La bolnavii cu SIDA prezentând diaree s-au izolat agenți infecțioşi la 55-85% din cazuri, dar şi purtători asimptomatici de agenți patogeni intestinali în 10-40% cazuri. Agenți patogeni tratabili s-au găsit la aproximativ 50% dintre bolnavii studiați.

Manifestări cutanate sunt cauzate de o largă varietate de virusuri la bolnavii imunosupresați HIV.

Herpesvirusurile afectează în proporție de 90% pacienții cu SIDA. Infecția cu VHS-2 produce leziuni fesiere, pe perineu, scrot, vulvă, gland, cu vezicule, care se ulcerează şi se pustulizează prin suprainfecție. O manifestare frecventă este proctita herpetică cu ulcere gigante perirectale.

Infecțiile orolabiale sunt produse de tulpina VHS-1 sau VHS-2, sunt recidivante, cu aspect cronic recurențial.

Reactivarea infecției cu virus varicelo-zosterian (VVZ) este atât de frecventă încât **VVZ a fost propus ca marker al progresiunii bolii**. Afectarea ramurei oftalmice a trigemenului, implică corneea, urmată de opacifiere cu afectarea vederii.

Molluscum contagiosum este o infecție cutanată **cu poxvirus**, frecventă, fiind produsul reactivării la imunodeprimați.

Consecințele dermatologice ale infecției HIV includ leziuni primitive cutanate ale infecțiilor oportuniste (dermatofitozele) şi bolile maligne, care pot fi diseminate visceral (sarcom Kaposi), ca

şi boli sistemice oportuniste, cu afectare cutanată cum sunt:infecţia cu herpes virus, sifilis şi criptococoza.

Bolile pulmonare - Pneumonia cu Pneumocystis carinii (PCP)

Bolile pulmonare oportuniste sunt **cauzele cele mai frecvente** de boli acute şi deces la bolnavii cu infecţie HIV, PCP ocupând primul loc, în proporţie de 65% din bolile asociate cu SIDA. Incidenţa anterioară a PCP era rară, la bolnavi cu malnutiţie severă, hemopatii maligne şi imunosupresie iatrogenă. Incidenţa a crescut rapid la 73.000 cazuri cu PCP ca diagnostic în SIDA. Boala este subdiagnosticată în ţările mai puţin dezvoltate, prin lipsa facilităţilor sofisticate de diagnostic.

TABEL 12.14 Etiologia complicaţiilor pulmonare în SIDA

Protozoare - Pneumocystis carinii.

Bacterii: - Mycobacterium tuberculosis;
- Mycobacterium avium intracelullare;
- Streptococcus pneumoniae;
- Haemophilus influenzae;
- Legionella pneumophila;
- Nocardia asteriodes;

Fungi: - Cryptococcus neoformans;
- Histoplasma capsulatum;
- Coccidioides immitis;
- Candida albicans;

Virusuri: - Cytomegalovirus;
- HIV (?);

Tumori: - Sarcom Kaposi;
- Limfom Non-Hodgkin;
- Pneumonie nonspecifică;
- HIV (?);

TABEL 12.15 Aspecte radiografice în bolile respiratorii asociate cu SIDA	
Radiografie	**Boala**
Normal	nici o boală
	PCP
	infecţie fungică diseminată
Infiltrate pulmonare	pneumonie piogenică
	tuberculoză
	pneumonie criptococozică

	PCP
Revărsat pleural	Sarcom Kaposi
	pneumonie piogenică
	tuberculoză
Adenopatie mediastinală	tuberculoză
	M. avium complex
	Limfom
Infiltrat interstițial	PCP
	tuberculoză
	pneumonie interstițială limfocitară
	pneumonie nespecifică
	pneumonie piogenică

Diagnosticul diferențial la bolnavul seropozitiv HIV cu tulburări pulmonare este extensiv şi este de dorit o terapie empirică antimicrobiană, în timp ce procedurile de diagnostic sunt în curs de evaluare.

Bacteriile piogene sunt incriminate în patologia pulmonară cel mai frecvent la copii şi toxicomanii IV. **Germenii încapsulați** ca: pneumococul şi H. influenzae au incidența cea mai înaltă. Copiii prezintă o mare prevalență a otitei medii şi pneumoniei, în timp ce adulții prezintă frecvent infecții piogene tegumentare, ale țesuturilor moi, sinuzită şi pneumonie. Streptococcul şi stafilococul auriu sunt responsabili pentru impetigo persistent, furunculoză, foliculită şi abcese tegumentare.

Pneumoniile bacteriene apar frecvent la copiii care prezintă bronşită bacteriană asociată infecției HIV, evoluând cu bacteriemie la 80% dintre cazurile cu pneumonie pneumococcică şi 25% dintre cele cu H. influenzae. Aceste pneumonii bacteriene sunt greu de tratat şi recad la întreruperea terapiei.

S. aureus şi **epidermidis**, mai rar bacilii gramnegativi sunt implicați în **septicemiile** legate de **cateter**, cu linii venoase centrale şi terapie IV la domiciliu.

Pneumoniile bacteriene sunt ades focale, acompaniindu-se în 70% dintre cazuri de dureri pleuritice.

TABEL 12.16 Bacteriile incriminate în infecțiile severe la pacienții cu infecție HIV		
Colorație Gram	**Microorganismul**	**Locul infecției**
Grampozitiv	Pneumococ	Pulmon, sinus, sânge
	Streptococ	Pulmon
	Stafilococ auriu	Piele, sânge, pulmon, perineu
	Listeria monocytogenes	Meninge, sânge
	Nocardia asteroides	Pulmon, creier, intestin
Gramnegativ	H. influenzae	Pulmon, sânge

	Branhamella catarrhalis	Pulmon
	Salmonella	Intestin, sânge, creier
	Shigella	Intestin
	Campylobacter	Intestin
	Legionella pneumophila	Pulmon
Spirochete	Treponema pallidum	Piele, meninge, creier

Mulți bolnavi prezintă la examenul toracelui un aspect normal, în pofida prezenței infecției pulmonare active sau a bolii maligne, ceea ce îi conferă o valoare limitată în diagnosticul specific şi obligă la un **algoritm de diagnostic complex:**

- Radiografia pulmonară - filmul radiologic poate fi normal în PCP, tuberculoză, boală fungică, pneumonie nespecifică, boală respiratorie superioară sau anemie severă;

- Tomografia axială computerizată a toracelui tranşează diagnosticul diferențial al PCP, de leziunile nodulare din sarcomul Kaposi;

- Inducția sputei cu nebulizator ultrasonic;

- Tensiunea oxigenului arterial (Pa O2);

- Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) sub 80% din valoarea previzibilă, la 95% cazuri PCP;

- Capacitate pulmonară totală şi capacitate vitală scăzute în PCP;

- Scanning pulmonar cu Gallium = ^{67}Ga - urmărire scintigrafică;

- Examenul sputei induse cu agent mucolitic şi nebulizator ultrasonic - identificarea P. carinii în 80% din cazuri cu colorație Giemsa modificată (DIF-QUICK), metenamină argentică, albastru de toluidină 0. Testele de imunofluorescență directă şi indirectă (IFA) = 90% rezultate pozitive pentru PCP;

- Culturi şi colorația sputei specifice pentru infecții bacteriene, micobacteriene, virale şi fungice;

- Valoarea predictivă negativă 60% - obligă la bronhoscopia cu fibre optice, combinată cu lavaj bronhoalveolar (BAL) şi biopsie transbronşică, cu care se poate stabili diagnosticul pozitiv la 95% din toți agenții infecțioşi şi la 100% PCP.

Lavajul bronhoalveolar poate produce hipoxemie tranzitorie, iar biopsia transbronşică este urmată la 10% din cazuri de pneumotorax, din care 50% necesită toracostomie pe tub, pentru reexpansionare.

- Bopsia pe pulmon deschis (OLB) este restrânsă la cazurile cu rezultate negative;
- Diagnosticul serologic PCP nu este valoros, din cauza prevalenței înalte a anticorpilor la P. carinii, la reactivarea bolii titrul necrescând semnificativ.

Tubercoloza pulmonară în SIDA are un curs clinic accelerat şi înregistrează o frecvență înaltă, în țările cu standard de viață scăzut (33% cazuri în Zair). Infecția tuberculoasă îmbracă în SIDA 2 aspecte:

I. Infecție anterioară reactivată de HIV

- în 60-80% cazuri - bolnavii prezintă IDR la tuberculină pozitiv, deşi au limfopenie CD4 moderat severă;

- la 50% bolnavi, radiografiile pulmonare prezintă anomalii localizate sau difuze;

- 20-40% din cazuri prezintă manifestări extrapulmonare.

II. Complicație oportunistă tardivă

- coincide sau urmează altor boli oportuniste;

- semnele clinice sunt mai pronunțate;

- radiografia pulmonară este atipică, cu infiltrate difuze şi adenopatie intratoracică predominantă;

- testul la tuberculină este pozitiv, în 30-40% cazuri;

- diseminarea extrapulmonară constatându-se la 50-70% din bolnavi.

Deşi răspunsul la chimioterapie este excelent, tuberculoza asociată cu SIDA are un prognostic rezervat.

Infecții diseminate cu M. avium complex. Constituie diagnosticul index la 4% cazuri SIDA drept infecție micobacteriană nontuberculoasă, deteminată în 97% cazuri de M. avium complex şi 3%: M. kansasii, M. xenopi, M. gordonae, M. cheloni, M. bovis.

Incidența bolilor produse de micobacterii atipice poate atinge 25-30% la bolnavii cu SIDA. La 50% din cazuri infecția cu M. avium complex este o descoperire la autopsie. Diagnosticul intravitam este dificil, deşi bolnavii prezintă **bacteriemie continuă**. Această infecție oportunistă este **un marker pentru imunodeficiența celulară severă** asociată cu prognostic extrem de sever. Aspectul clinic este cel al unor infiltrate pulmonare difuze sau boli sistemice. Pentru diagnostic se impune tomografia computerizată abdominală, biopsia, eventual autopsia. Această infecție oportunistă se însoţeşte de infecții concomitente cu: cryptosporidium, CMV, candida.

Complicațiile musculo-scheletale - apar frecvent la toxicomanii (intravenos) sub forma artritei septice produse de bacterii piogene, în special stafilococul auriu. Sindromul Reiter este frecvent la homosexuali, care prezintă artrită gonococică sau reactivă. Artrita din infecția cu virus hepatitic B este legată de prevalența bolii. În cursul infecției HIV apar complicații reumatologice legate de infecții oportuniste asociate cu agenți artritogenici.

Bolile renale

Disfuncția renală în SIDA este legată de coinfecția cu virus hepatitic B apare la toxicomani (intravenos) IV, după medicamente nefrotoxice ca: aminiglicozide şi amfotericină B, ca şi în infecțiile concomitente cu germeni oportunişti.

Glomerulo-nefrita este asociată cu infecții fungice, infecții diseminate cu M. avium complex şi uneori cu incluzii introcitoplasmice şi intranucleare sugestive pentru etiologia virală.

Afectarea sistemului nervos central în SIDA. Afectarea sistemului nervos periferic poate fi depistată la 20-40% bolnavi cu infecție HIV. Neuropatia periferică îmbracă aspectul **sindromului Guillain-Barre** polineuropatie acută inflamatorie demienilizantă produsă de infecția CMV sau etiologia poate fi autoimună.

Complicațiile **tardive** frecvente sub formă de **procese expansive intracraniene**, ca leziuni în masă sunt produse de: toxoplasmoză cerebrală, limfomul SNC (diagnostic diferential de prim ordin), leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) - boală demielinizantă cu JC virus (papova virus). Alți agenți infecțioaşi rari sunt: M. tuberculosis, Cryptococcus, Candida, virusuri, iar 10% din procese au o origine necunoscută. Diagnosticul pozitiv este facilitat de radiografii care sunt distincte, dar nu patognomonice, iar biopsia cerebrală este dificilă, ceea ce împreună cu limitele biopsiei pe ac, impune terapia empirică pentru toxoplasmoză timp de 10-14 zile, răspunsul favorabil stabilind diagnosticul. Studiul **imagistic** cuprinde tomografia computerizată (cu doză dublă şi rezonanță magnetică, care tranşează diagnosticul diferential al toxoplasmozei cu tuberculomul, criptococomul, nocardioza, abcese piogene cerebrale, LMP, limfoame, encefalite virale. În toxoplasmoză se evidențiază abcese inelare, multiple (1-3 cm), bilaterale + afectarea ganglionilor bazali.

În absența leziunilor în masă la tomografia computerizată, se efectuează puncția lombară şi studiul LCR - pentru număr de elemente, sediment, glico şi proteinorahie, antigene bacteriene şi criptococozice, culturi bacteriene, micobacteriene, virale, fungice, citologie, test VDRL.

Serologia pentru toxoplasma nu este foarte sensibilă, chiar IgG - sunt nespecifice în ariile endemice, 30-50% din bolnavi fiind infectați anterior cu T. gondii.

Răspunsul negativ la tratamentul empiric pentru toxoplasmă, obligă la **biopsie cerebrală**, materialul fiind colorat cu hematoxilină - eozină, mai ales cu imunoperoxidază.

TABEL 12.17 Cauza de procese expansive intracraniene în SIDA

Infecții: - Toxoplasma gondii;

- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) cu virus JC; SV 40;
- M. tuberculosis;
- Cyptococcus neoformans;
- Nocardia asteroides;
- Histoplasma capsulatom;
- Cytomegalovirus;
- Virus herpes simplex;

- HIV;

- Candida albicans;

Neoplasme - Limfom primar SNC;

- Limfom metastatic;

- Sarcom Kaposi;

Neidentificate: - Glioză nespecifică.

Toxoplasmoza SNC este diagnosticul index în SIDA la 2% din bolnavi şi al doilea diagnostic la alţi 2-3%. Infecţia este prevalentă în Franţa şi Haiti, fiind prezentă la 50-70% din cazurile cu leziuni intracraniene.

LMP cu virus JC, un papova virus localizat în oligodendrocite are incidenţa sub 1% în SIDA. În schimb boala criptococozică afectează 10% din cazurile SIDA, manifestându-se cu meningită la 80% pacienti, care prezintă fungemie în peste 80% cazuri.

Infecţia cu CMV afectează peste 5% din bolnavii SIDA, producându-se viremie în momentul în care celulele circulante CD_4 scad sub 100-200/mmc. În majoritatea cazurilor SIDA, la autopsie este evidenţiată infecţia cu CMV, iar la 2-10% bolnavi se produce visceralizarea infecţiei. Infecţia este universal atestată serologic, dar puţini dezvoltă afectare organică care necesită tratament. **Retinita** este cea mai frecventă tulburare produsă de CMV. În cazul infecţiilor ameninţatoare pentru viaţă: esofagita, enterita, colita, sau pneumonia, devine obligatoriu diagnosticul **histologic**, deoarece criteriile clinice sunt insuficiente, ca şi culturile de ţesuturi, secreţii, excreţii, care sunt nespecifice.

Retinita CMV este diagnosticul index la 1-2% din bolnavii SIDA, iar diagnosticul ulterior la încă 4-6%.

Diagnosticul, strâns, diferenţial se face cu retinita toxoplasmică. Culturile din sânge şi urină sunt pozitive la 80-100% cazuri. De remarcat că 1/4 bolnavi prezintă la autopsie encefalita concomitentă CMV.

Tratamentul infecţiilor oportuniste în SIDA

Scopurile tratamentului acestei boli incurabile sunt:

1. Ameliorarea calităţii şi duratei supravieţuirii;
2. O evaluare realistă a prognosticului imediat în funcţie de resursele medicale disponibile;
3. Beneficiul procedurilor chirurgicale;
4. Asistenţa ventilatorie;
5. Terapia intensivă prelungită;
6. Toate măsurile cresc supravieţuirea pentru mai multe luni în afara spitalului.

În cadrul măsurilor terapeutice trebuie să evaluăm toxicitatea aditivă a tratamentului cu antiretrovirale, cu următoarele droguri: ganglicovir, TMP-SMX, pentamidină, flucitozină, ciclofosfamidă, amfotericină, fenitoin (dilantin).

Majoritatea agenților patogeni oportunişti pot fi tratați cu succes cu agenți antiinfecțioşi.

Agenți patogeni - care **răspund la terapie**, dar recad frecvent: P. carinii; T. gondii; Isospora belli; Leishmania donovani; VHS; VVZ; CMV; Candida; Cryptococcus neoformans; Histoplasma capsulatum; Coccidioides immitis; Salmonella; Campylobacter; Shigella; M. tuberculosis; Str. pneumoniae;

Agenți patogeni la care terapia **nu apare curent efectivă**: Cryptosporidia; Virusul Epstein-Barr; Microsporidia; Mycobacterium avium intracelullare.

Tratamentul cu succes al infecțiilor oportuniste depinde de:

1. Diagnosticul prompt şi inițierea terapiei înainte de apariția sindromului clinic sever;

2. Recunoaşterea, că un răspuns slab la terapie poate indica că un agent patogen era anterior prezent, sau s-a dezvoltat ulterior şi necesită terapie adițională;

3. Recunoaşterea, că anumite terapii trebuie administrate pe toată durata vieții, pentru prevenirea recăderilor şi recurențelor.

Tratamentul de elecție al PCP se face cu TMP-SMX (trimetoprim/sulfametoxazol) (I.V., oral), sau **pentamidină** (isethionat) parenteral. Supraviețuirea este asigurată în peste 90% din cazuri la primul episod, în medie la 75% cazuri, în absența infecțiilor oportuniste concomitente severe şi cu gradient alveoloarterial sub 30 mm Hg.

O altă alternativă de tratament este administrarea de trimetoprim - **dapsona** oral.

Medicamentul de elecție rămâne cotrimoxazolul oral, în doză de 20 mg/Kg/zi TMP + SMX 100 mg/kg/zi. Se constată reducerea reacțiilor adverse, cu păstrarea eficacității la doza TMP de 15 mg/kg/zi + SMX 75 mg/kg/zi.

Pentamidina parenterală se utilizează în doză de 3-4 mg/kg/zi eventual aerosolizată.

Alternative terapeutice: **trimetrexat** + sulfonamidă asociat cu leucovorin 20 mg//kg la 6 ore; difluorometilornitin (DFMO); **primachină-clindamicină** şi corticoterapie pentru ameliorarea disfuncției pulmonare, cu rol controversat. De asemenea sunt controversate: suportul agresiv cu terapie intensivă, ventilația mecanică şi alte intervenții. Este obligatorie individualizarea terapeutică a cazurilor de boală.

Profilaxia este obligatorie, deoarece 65% din bolnavii SIDA prezintă 1 sau mai multe episoade PCP şi se administrează ca profilaxie **secundară**, după primul episod PCP, sau ca profilaxie **primară** la bolnavi HIV pozitivi, cu mai puțin de 200 celule circulante CD4+ pe mmc., care prezintă eventual candidoză orală şi febră. Dozele profilactice sunt 4-5 mg/kg/zi TMP + SMX 20-25 mg/kg/zi. + leucovorin 5 mg/p.o.doză, administrate 3 zile consecutiv pe săptămână. Alternative profilactice se pot face cu pentamidină aerosoli, dapsona, dapsona + TMP, pirimetamina + sulfadoxina.

T. gondii

Terapia empirică se impune, cu **pirimetamină** 75 mg/p-o în prima zi - urmată de 25 mg./p.o/doză + **sulfadiazină** 1-2 g./p.o/6 ore, tratament cu care se produce ameliorarea clinică şi radiologică în 14-21 zile. În cazul răspunsului negativ se impune biopsia cerebrală. Corticoterapia este necesară în cazurile cu disfuncţie substanţială, progresivă neurologică şi la apariţia semnelor de hipertensiune intracraniană. Terapia anticonvulsivantă este cronică. Din cauza frecventelor recăderi se impune tratamentul pe viaţă. Efectele adverse ale terapiei impun asocierea cu leucovorin 10-20 mg/p.o/ sau IV la 6 ore.

Alternative terapeutice: pirimetamină 50-150 mg/p.o/doză+leucovorin: **clindamicina** + pirimetamină; **dapsona** + pirimetamina; **trimetrexat**; **spiramicina**. Cea mai promiţătoare alternativă pare asocierea de clindamicină intravenos x 3/zi + pirimetamină.

VHS + VVZ

Tratamentul **cu acyclovir** 200 mg/p.o, la 4 ore; la copii 10 mg/kg x 3/zi, este urmat de răspuns favrorabil în 3-10 zile. Terapia pe viaţă se impune la recăderile cu mare frecvenţă şi extrem de apropiate. Se consideră ca benefică asocierea cu antiretrovirale. Doze mari de acyclovir 400-800 mg/p.o-la 4 ore, sunt necesare în tratamentul leziunilor persistente ca şi în zoster ophtalmicus.

Corticoterapia este contraindicată din cauza efectelor adverse pe funcţia imunitară, ca şi din cauza activării sarcoamelor Kaposi. Alternative: **famcyclovir, valacyclovir, foscarnet, ganciclovir.**

CMV

Retinita CMV - care afectează vederea, cu orbire finală, se tratează cu **ganciclovir** - 5 mg/kg/IV la 12 ore, sau **foscarnet** 60 mg/kg/IV la 8 ore.

Terapia empirică se impune, deoarece extragerea materialului retinic pentru examene speciale histologice şi virusologice, este un examen riscant, cu detaşarea retinei sau infecţiei secundară. Ameliorarea în urma terapiei se produce în 7-21 zile. Se impune un tratament de menţinere de 5-6 mg/kg/IV/doză la 12 ore, 5-7 zile pe săptămână. Tratamente alternative sunt: injectarea locală intravitroasă de ganciclovir, cu menţinerea pericolului de desprindere a retinei după injecţii repetate. În manifestările infecţiei CMV: esofagita, colita şi ulcerele rectale, se produce ameliorarea după 7 zile de tratament.

VEB

În tratamentul cu infecţiei cu VEB nici un medicament nu este sigur efectiv. Infecţia VEB afectează o proporţie substanţială de bolnavi SIDA, care prezintă culturi pozitive din orofaringe şi celule mononucleare periferice, iar VEB este implicat în patogenia leucoplakiei păroase a limbii, pneumoniei nespecifice, limfadenopatiei, limfomului, febrei, şi a wasting syndrome (sindromul caşectizant).

LMP cu virus JC şi SV-40 nu are nici o terapie cunoscută azi ca efectivă.

Specii de candida

Stomatita, esofagita, vaginita şi proctita beneficiază de terapia topică cu **nistatin**, **clotrimazol** sau terapie orală cu **ketoconazol**, **fluconazol** în doză de 5 mg/kg/zi, timp de 7-14 zile.

Esofagita sângerândă, perforația esofagiană, fungemia şi boala diseminată fungică, beneficiază de terapie intravenoasă cu **amfotericină B**.

Recurențele frecvente la întreruperea tratamentului obligă la administrarea de Ketoconazol pe viață.

În extremis, la debilități şi imunosupresați se administrează amfotericina B.

Candidoza diseminată este rară şi apare după terapia neutropenizantă, citotoxice antineoplazice şi catetere intravenoase infectate.

Criptococoza - tratamentul bolii este dificil şi infecția prezintă multiple recăderi.

Diagnosticul pozitiv este asigurat de orice izolare a agentului patogen din orice fluid al organismului. Determinarea extinderii diseminării se face prin culturi LCR, sânge, urină, determinarea titrurilor de antigen în ser şi LCR. Tehnica liză-centrifugare este superioară şi asigură izolarea C. neoformans din sânge.

Tratamentul de elecție este **amfotericină B** în doză de 0.4-0.6 mg/zilnic sau doza dublă în zile alternative. Terapia este de lungă durată, intermitentă, cu regim de întreținerede 1,0 mg/kg, administrează odată, până la 3 ori pe săptămână din momentul atingerii dozei totale de 2,0-2,5 gr. + culturi negative. S-a dovedit eficace şi terapia de menținere cu **fluconazol**, sau inițierea cu asocierea de 5 - flucitozina.

Histoplasmoza diseminată - nu răspunde la Ketoconazol şi recade frecvent după amfotericină B. Se încearcă prevenirea recăderilor prin administrarea de **Ketoconazol** sau **itraconazol** zilnic sau **amfotericină B** intravenos săptămânal.

Coccidioidomicoza - este greu de controlat în SIDA, chiar cu amfotericină B.

Alternative: fluconazol, itraconazol.

Specii de mycobacterii

Încercările de tratament pentru **MAC** (mycobacterium avium intracellulare) sunt încă experimentale cu: ansamicina, (rifabutin), clofazimina, imipenem, chinolone variate, amikacin, cycloserina, pirazinamida, etambutol. Rareori au acțiune in vitro izoniazida şi rifampinul. Scheme actuale: ETB + macrolid: azitromicină/claritromicină ± RIF ± amikacina.

Alternative terapeutice: ciprofloxacina, rifabutinyclofazimina - în asocieri de 3/4/5.

M. tuberculosis izolat în SIDA are aceeaşi sensibilitate ca la bolnavii din alte populații. Tuberculostaticele se utilizează în dozajul clasic, timp de 9 luni, cel puțin 6 luni după negativarea culturilor şi ar fi prudentă administrarea pe viață (HIN + PZA + ETB + RIF). Se semnalează tulpini BK multirezistente.

Germenii patogeni enterici - includ specii de salmonella, shigella, campylobacter, entamoeba hystolitica, giardia lamblia, cryptosporidium, isospora belli, microsporidia. Terapia pentru aceşti germeni, cu sensibilitatea asemănătoare la antibiotice cu a altor bolnavi, se administrează în cazurile cu diaree persistentă şi/sau severă, ca şi în cazurile cu boală bacteriemică. Tratamentul adecvat se soldează cu controlul infecțiilor digestive, dar nu se produce eradicarea microorganismului. Se pune problema eventualității tratamentului cronic supresiv la agenții specifici, cu c**hinolone, cotrimoxazol, eritromicină** sau **ampicilină**, asociate cu medicamente antimotilitate intestinală. Amibiaza şi giardiaza se tratează de rutină.

Criptosporidioza severă, gastrointestinală sau biliară, nu are terapie specifică, iar spiramicina nu pare eficientă.

Toți bolnavii debilitați prin diaree severă, beneficiază de nutriție parenterală totală.

Alternative: **azitromicina.**

Isospora belli beneficiază de tratament cu **cotrimoxazol 7-10 zile**, dar cu rata recăderilor înaltă, ceea ce impune supresia cronică cu cotrimoxazol. Alternative, în cazul intoleranței severe la cotrimoxazol sunt tratamentele cu: metronidazol, quinacrină, pirimetamină.

T. pallidum

În SIDA infecția luetică apare cu aspectul de sifilis primar, secundar, cu serologie pozitivă şi 40% din cazuri prezintă modificări LCR.

Tratamentul optimal nu este stabilit, dar se consideră preferabil sub forma administrării **procainpenicilinei** 1.2 m UI zilnic, timp de 10-14 zile.

Sarcom Kaposi

Majoritatea bolnavilor SIDA cu sarcoame Kaposi, mor din cauza infecțiilor oportuniste. Leziunile sunt recurențiale, în pofida radioterapiei intensive. În leziunile cutanate extensive se utilizează interferon alpha recombinant (10-30 milioane U/m2, I.M./I.V./S.C./doză) util la bolnavii cu număr de celule circulante CD_4 mai mare de 100-200/mmc. Răspunsul obiectiv tumoral, apare în 4-8 săptămâni şi este maximal în 12-24 săptămâni. Răspunsul tumoral poate dura 1 an, cu terapie de întreținere. În cazul bolilor amenințătoare pentru viață: obstrucția structurilor vitale, se impune **radioterapia** sau **chimioterapia citotoxică** pentru răspuns rapid şi substanțial: vinblastina, etoposida, vincristina, vincristina şi vinblastina, vinblastina şi bleomicina, doxorubicina, bleomicina şi vincristina.

Limfoamele Hodgkin, non-Hodgkin, tip Burkitt, au supraviețuire scurtă, indiferent de terapie, rata supraviețuirii fiind mai mică, ca în alte populații de pacienți, cu recăderi prompte şi frecvente. Decesul se produce prin limfom, infecții asociate cu SIDA şi ca rezultat al infecțiilor asociate cu chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE RECOMANDATÃ
TRATATE ŞI CARȚI

1. Mircea Angelescu - Terapia cu antibiotice, Editura Medicalã, Bucureşti, 1998
2. Matei Balş - Laboratorul clinic în infecții, Editura Medicalã, Bucureşti, 1980
3. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin - Nelson textbook of Pediatrics, W.B.Saunders, 15th ed., 1996
4. Bégué P. - L'antibiothérapie de l'enfant, Ed. 2éme, Paris, 1991
5. Florin Cãruntu, Veronica Cãruntu - Vademecum de boli infecțioase, Ed. Medicalã, Bucureşti, 1978
6. Costin Cernescu - Virusologie mediacalã, Ed.II-a, Ed. Medicalã, Bucureşti, 1997
7. Eugen Ciofu, Carmen Ciofu - Esențialul în pediatrie, Ed. Medicalã Almateea, Bucureşti, 1997
8. Constantin Ciufecu, Viorel Prisacari - Vibrionul holeric – Holera,
Chişinãu, 1995

Comisia SIDA, Ministerul Sãnãtății - Programul Național de luptã anti-SIDA (1998 – 2000), Ghid terapeutic în infecția HIV, Bucureşti, 1998
10. Augustin CupŞa, Dumitru Bulucea, Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la copii şi adolescenți, Ed. Universitaria, Craiova, 1995
11. Mircea Chiotan - Boli infecțioase – curs universitar, Ed. Shik, Bucureşti, 1997
12. Madelena I. Drãgan – Rujeola, Ed. Viața medicalã româneascã, Bucureşti, 1998
13. Madelena I. Drãgan - Actualitãți în boli infecțioase, Ed. Viața medicalã româneascã, Bucureşti, 1998
14. Madelena I. Drãgan, Mihaela Mihordea - Boli infecțioase – Teste pentru concursuri şi examene, vol.I, Ed. Granada, Bucureşti, 1997
15. Girard P.M., Katlama C., Pialoux G., Saimot A.G. – SIDA, Ed. Doin, Paris, 1996
16. Giesecke J. - Modern Infectious Disease Epidemiology, Ed. Edward Arnold, London, 1994
17. Maria Golãescu - Diagnosticul şi tratamentul micozelor interne
Ed. Viața medicalã româneascã, Bucureşti, 1997
18. Long S.S., Pickering K.L., Prober G.C. - Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases, Churchill Livingstone, New York, 1996
19. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin - Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases
4th ed., Churchill Livingstone, 1995
20. Mims C., Dimmock N., Nash A., Stephen J. - Mims' patologenesis of Infectious Diseases, 4th ed., Academic Press, London, 1997
21. - Nosoco-Rom – 1re Ed, 1996 (APPIT)
22. Peter G., Halsey A.N., Marcuse K.E., Pickering K.L. - 1994 Red Book, Report of Committee on Infectious Diseases, 23rd ed., AAP, New York, 1994
23. E. Pilly - APPIT – Maladies Infectieuses, Ed. 2M2, Montmorency, 1997
24. Le Popi - Maladies Infectieuses – Guide de traitement, 5e ed., Ed. APPIT, Paris, 1997
25. Prince A. - Infectious Diseases. Essentials of Pediatrics., 2nd ed. W.B. Saunders, 1994
26. Ileana Rebedea, Irina Rebedea - Diarei acute infecțioase, Ed. All Educational, Bucureşti, 1998
27. Sande Merle A., Voelberding Paul A. - The medical management of AIDS, 4th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995
28. Dorin Sarafoleanu, G. Chiriac - Oto-rino-laringologie pentru medicul practician, Ed. Medicalã, Bucureşti, 1993
29. A. Schäffler, J. Braun, U. Renz - Ghid clinic – Explorãri, diagnostic, terapie, urgențe., Ed. Medicalã, Bucureşti, 1995
30. Sanford P.J., Gilbert N.D., Gerberding L.J., Sande A.M. - Guide to antimicrobial therapy, Dallas, 1994
31. SchlosberG A.D., Schulman A.J. - Differential diagnosis of Infectious Diseases, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996
32. Valentin Stroescu - Bazele farmacologice ale practicii medicale, Vol.I şi II, Ed. a IV-a, Ed. Medicalã, Bucureşti, 1997
33. Marin Voiculescu - Boli infecțioase, Vol. I şi II, Ed. Medicalã, Bucureşti, 1989 şi 1990
34. Mihai Voiculescu - Actualitãți în hepatologie, Ed. Infomedica, Bucureşti, 1996

Periodice

1. AIDS Clinical Care
2. Archives of Diseases of children
3. Acta Pediatrica Scandinavica
4. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surgery
5. Archives Françaises de Pédiatrie
6. Advances in Immunology
7. Archives de l'Union Médicale Balkanique
8. Annals of Internal Medicine

9. Archives of Pathology
10. American Journal of Epidemiology
11. Clinical Infectious Diseases
12. Canadian Medical Journal
13. Dermato-Venerologie
14. Gastroenterology
15. Infectious Immunology
16. International Journal of oral and maxillofacialSurgery
17. Infomedica
18. Journal of Infectious Diseases
19. Journal of Pediatrics
20. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
21. Journal of Clinical Periodontology
22. J A M A
23. Journal of Hepatology
24. La lettre de l'Infectiologue
25. Lancet
26. Médicine et Maladies Infectieuses
27. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)
28. Medicina modernã
29. Medical Microbiology Letters
30. The New England Journal of Medecine
31. Pediatria
32. Pediatric Infectious Diseases
33. Pediatrics in Review
34. Pediatric Clinics of North America
35. Revista de microbiologie, virusologie, parazitologie şi epidemiologie
36. La revue du Practicien
37. Red Book, American Academy of Pediatrics
38. Science
39. Semaine des Hôpitaux
40. Stomatologia
41. Terapeutica
42. Terapeuticã şi toxicologie clinicã
43. Viața medicalã
44. Virology

Plan editură : 1108
Format : 16/70x100 ; Coli de tipar : 34
Bun de tipar : 14.01.1999
Tiparul executat la Imprimeria « Oltenia » - Craiova
Comanda : 127